Experimentelles

über die

Wirkung des „Thiocols“ bei der Tuberkulose

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der philosophischen Doktorwürde

vorgelegt der

hohen philosophischen Fakultät der Universität Bern

von

R. Heukeshoven

Apotheker

BERN

Buchdruckerei A. Benteli & Co.

1899

Von der philosophischen Fakultät auf Gutachten des Herrn Prof. Dr. Tavel und auf Antrag von Herrn Prof. Dr. Th. Studer angenommen.

Bern, 23. November 1899.

Der Dekan:
Prof. Dr. E. Michaud.

Seinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

vom Verfasser.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153513_0115

Vorliegende Arbeit wurde in dem bakteriologischen Institut der Universität Bern auf Veranlassung des Herrn Prof. Dr. Tavel ausgeführt.

Mit Freuden komme ich der angenehmen Pflicht nach, Herrn Prof. Dr. Tavel für seine wirksame Unterstützung in Rat und That an dieser Stelle meinen Dank auszusprechen, ebenso Herrn und Frau Dr. Krumbein und Herrn Tomakin.

Sommerbrodt[1]) führte das Kreosot als Specifikum gegen Tuberkulose in den Arzneischatz ein und befürwortete, auf mehr oder minder günstige Erfolge gestützt, die Anwendung desselben innerlich. Er war es auch, welcher zuerst darauf hinwies, dass die gewöhnlichen kleinen Dosen nutzlos sind und dass man zur Erreichung befriedigender Resultate hohe Dosen verwenden muss, Dosen, welche die bis dahin feststehenden gebräuchlichen Dosen weit übertrafen. Während früher das Kreosot als einer der giftigeren Stoffe galt, hat man sich seit Sommerbrodt daran gewöhnt, diesen Stoff als ziemlich ungefährlich zu betrachten.

Dass man darin zu weit gegangen, beweisen eindringliche Warnungen vor der Kreosottherapie. Das Kreosot ist durchaus nicht so harmlos, wie man häufig annimmt; in hohen Dosen ist es kein Heilmittel mehr, sondern ein ätzendes, Eiweiss koagulierendes Gift. Kreosot und ebenso das als Ersatzmittel benutzte Guajacol (d. i. der aus dem Kreosot isolierte und hauptsächlich wirkende Bestandteil) sind der Karbolsäure nahe verwandt und wirken ihr analog ätzend und giftig.

[1]) Berlin. Klin. Wochenschrift 1887, Nr. 15, pag. 258; Nr. 48, p. 210. Deutsche Medicinalzeitung 1895, Nr. 4, Beiträge zur Kreosot-Therapie. Von Dr. R. Seifert.

Auf diese ätzende, giftige, Eiweiss koagulierende Wirkung wies Friedheim [1]) hin. Grössere Dosen Kreosot ätzen den Magen an und bewirken den Tod durch Gastroenteritis.

Bourget [2]) konstatierte bei Sektionen circumscripte Entzündung an denjenigen Stellen des Magens oder Darms, wo sich Kreosotkapseln entleert hatten. Guajacol [3]) wirkt in Gaben von 0,4 pro Kilo Körpergewicht tötlich auf Kaninchen. Schon 5 gr Guajacol bewirkten bei einem Mädchen von 9 Jahren Tod durch Gastroenteritis. [4])

Tierversuche [5]) ergaben, dass 4 gr Guajacol oder 10 gr Kreosot tötliche Vergiftung zur Folge haben. Schon ganz geringe Dosen Kreosot können unter Umständen tötlich wirken, wie ein von Dr. Zamadski [6]) berichteter Fall beweist. Eine Frau nahm innerhalb 24 Stunden 3 × 6 Tropfen Kreosot in Milch. Es folgten Symptome intensiver Störung des Magens und des Darms. Spuren der kaustischen Wirkung des Mittels zeigten sich an den Schleimhäuten des Mundes und der Kehle; der Atem roch stark nach Kreosot. Albuminurie trat ein, der Herzschlag setzte aus und nach einer Woche erfolgte der Tod.

Die kleineren Dosen der heute geltenden Kreosottherapie bewirken zwar nicht direkt Gastroenteritis, aber einen chronischen Entzündungszustand, eine Überreizung der Verdauungsorgane, welche allmählich zur

[1]) Berlin. Klin. Wochenschrift 1893, p. 1143, p. 1171.
[2]) Korrespondenzblatt für Schweizer Ärzte 1889.
[3]) Gilbert und Murat, C. rend. de la soc. de biologie. 1890.
[4]) Wyss, Deutsche med. Wochenschrift 1894, Nr. 13 und 14.
[5]) Hesse, Deutsche med. Wochenschrift 1898, Nr. 5.
[6]) Centralblatt für innere Medizin 1894.

Zerrüttung dieser Organe führt, zur Unfähigkeit, Nahrung aufzunehmen. Die Kreosottherapie gehört also zu denjenigen gefährlichen Heilmethoden, bei denen die Wahrscheinlichkeit, dem Patienten zu schaden grösser ist, als ihm zu nützen.

Der Wiener Laryngolog Prof. Stark[1]) schreibt: „Ich fühle mich zur Äusserung meiner Ansicht über die Kreosottherapie gedrängt durch die enorme Anzahl von sich gleichartig wiederholenden Fällen, die ich jahraus, jahrein sowohl in meinen klinischen Ambulatorien wie in meiner Privatpraxis sehe: Halbsterbende legen uns ihre zerknitterten Rezepte mit dem alleinigen Inhalt von Kreosot und wieder Kreosot in den verschiedensten Gaben und Formen vor, und aus ihrer Anamnese ergiebt sich, dass sie seit dem Gebrauch des Heilmittels allmählich vollständig den Appetit verloren, die Nahrungsaufnahme auf ein Minimum sinken liessen, ganz erschreckend an Gewicht verloren, dem entsprechend zum Skelett abmagerten, von Husten und Nachtschweissen geplagt, zu jeder Stunde des Tages ein klägliches Dasein geführt haben. « Ich kann den ekelhaften Kreosotgeschmack nicht aus dem Munde bringen, » lautet die typische Klage. Ich nehme keinen Anstand auszusprechen, dass alle jene Kranken, die das Kreosot mit Widerwillen nehmen, den Kreosotgeschmack nicht aus dem Munde verlieren, nach Gebrauch des Medikaments über Ekel, Brechreiz, selbst Erbrechen klagen, nur infolge des Kreosotgebrauchs ihre Fähigkeit, Nahrung aufzunehmen, verlieren.“

Im Gegensatz zu diesen Auslassungen wird Kossow-Geronay[2]) durch die Beobachtung einer grösseren An-

[1]) Archiv für Laryngologie 1893, p. 213.

[2]) Wiener med. Wochenschrift 1889, Nr. 46.

zahl von mit Kreosot behandelten Fällen von Lungentuberkulose zu folgenden Schlüssen geführt: Das Kreosot verdient als Heilmittel bei Tuberkulose empfohlen zu werden. Dasselbe hilft die lästigen Symptome bekämpfen, kann aber auch in den Anfangsstadien den Lungenprozess günstig beeinflussen. Der Gebrauch muss ein möglichst langanhaltender sein.

Auch Strümpell[1]) hält nach seinen Erfahrungen die Anwendung des Kreosots in grösseren Dosen bei Lungentuberkulose nicht für schädlich, wenn er sich auch von einer eigentlichen Einwirkung des Kreosots auf die Krankheit nicht viel verspricht.

Andreesen[2]) äussert sich in seiner Arbeit: „Über den inneren Gebrauch des Kreosots und parenchymatöse Kreosotinjektionen bei Lungentuberkulose" dahin, dass er zwar bei den geringen anwendbaren Kreosotdosen einen unmittelbar hemmenden Einfluss auf den tuberkulösen Prozess der Lunge für ausgeschlossen hält, glaubt aber, dass indirekt eine günstige Beeinflussung insofern stattfinden kann, als das Kreosot durch Vernichtung der im Magen vorhandenen Mikroorganismen die bei ausgebildeter Phthise regelmässig vorhandenen Verdauungsstörungen beseitige und zur Hebung der Kräfte beitrage.

Schüller[3]) spricht sich in demselben Sinne aus, nur giebt er dem Guajacol den Vorzug vor dem Kreosot. Er konnte am Versuchstiere eine nicht unbeträchtliche antibacilläre Wirkung konstatieren.

[1]) Verhandlungen des ärztlichen Bezirksvereins zu Erlangen. Sitzung vom 26. Januar 1888.

[2]) St. Petersburger med. Wochenschrift 1889, Nr. 25, p. 304.

[3]) New Yorker med. Wochenschrift 1892 (Januar).

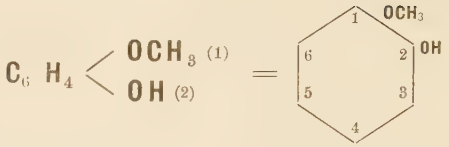
Auch Dr. Flinzer[1]) sagt über die Kreosotbehandlung der Phthise: „Fassen wir die Ergebnisse der bisherigen Kreosottherapie an der Jenaer medizinischen Klinik zusammen, so kommen wir zu dem Schlusse, dass unter der Behandlung mit grossen Kreosotdosen nicht zu weit vorgeschrittene Phthisen erhebliche Besserungen zeigten und zwar nicht nur in Bezug auf den lokalen Prozess. Wo letzteres nicht der Fall ist, vermag es doch wenigstens in den meisten Fällen das Allgemeinbefinden und den Appetit zu bessern. In vorgeschritteneren Stadien nützt es nichts, nur bei initialen und noch nicht zu weit vorgeschrittenen Fällen. Jedoch muss es lange Zeit und in hohen Dosen gegeben werden. Wir sind der Ansicht, dass es dann mehr leistet als jede andere Therapie."

Wir finden also einerseits in der Litteratur Bestätigungen über die Erfolge der Kreosottherapie, anderseits wiederum die eindringlichsten Warnungen vor Kreosot. Dass diese Urteile trotz des Widerspruches dennoch auf richtigen Beobachtungen beruhen, kann kaum bezweifelt werden. Thatsächlich haben beide Parteien recht: denn ebenso gewiss wie die Heilwirkung, ist die Giftwirkung fortgesetzt hoher Kreosotdosen.

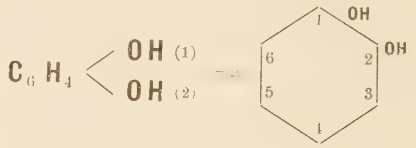
Daher trat auch kurz nach der Einführung der Kreosottherapie durch Sommerbrodt das Streben zu Tage, Ersatzmittel für Kreosot zu schaffen; also Heilmittel, welche die günstigen Wirkungen des Kreosots ohne die schädlichen Nebenwirkungen desselben besässen.

[1]) Deutsche Medizinalzeitung. 1895, Nr. 4.

Zuerst wäre da das Guajacol,



zu nennen, der hauptsächlich wirkende Anteil des Kreosots, welches ja ein Gemisch von Kreosol und Guajacol ist. Guajacol ist, wie aus der Formel ersichtlich, der Methyläther des Brenzkatechins =

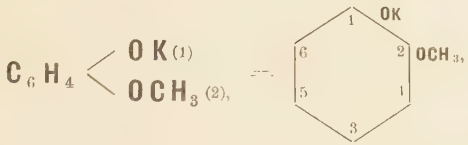


In absolut reinem Zustande ist es bei gewöhnlicher Temperatur fest, farblos, nach Kreosot riechend, bei 200 bis 202 ° siedend. Dasselbe kann sehr leicht in reiner Form aus dem Kreosot gewonnen worden, hat aber vor dem Kreosot noch den Vorzug, dass es sich in seiner Wirksamkeit gleich bleibt, während bei den Kreosotsorten des Handels der Gehalt an Guajacol stets wechselt.

Kuprianow [1]) hat Versuche über die desinfizierenden Eigenschaften des Guajacols an Staphylococcus aureus, Bacill. pyocyan., Bacill. typhi abdom., Vibrio Cholerae asiat., Tuberkelbacillen vorgenommen und kommt zu den Resultaten, dass es als äusserliches Desinficiens schwächer als Kreosol und Karbolsäure wirkt, dagegen auf Tuberkelbacillen sehr schnell und stark einwirkt und weniger reizende Eigenschaften besitzt als Kreosot.

[1]) Centralblatt für Bakterien- und Parasitenkunde, Bd. XV, 1894 p. 932.

Zu meinen Versuchen benutzte ich das Kaliumsalz des Guajacols,

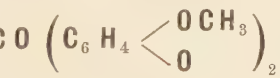


ein weisses, in Wasser sehr leicht lösliches Pulver, unlöslich in hochprozentigem Alkohol, Äther, Benzol, welches den Vorzug hatte, in Wasser löslich zu sein, während dies bei dem reinen Guajacol fast nicht der Fall ist.

Im Jahre 1890 gelang es von Heyden, Kreosot, resp. Guajacol durch chemische Vereinigung mit Kohlensäure, in zwei Verbindungen überzuführen, nämlich in Kreosot- und Guajacolkarbonat. Dieselben haben vor dem Kreosot, resp. Guajacol den Vorteil der Ungiftigkeit voraus und wirken nicht ätzend. Sie sind unter den Namen Kreosotal und Duotal (Guajacolkarbonat) bekannt.

Das Kreosotal ist eine ölige, bernsteingelbe Flüssigkeit von nicht besonders unangenehmen Geschmacke, der nur wenig an Kreosot erinnert.

Das Duotal, dem die chemische Formel



zukommt, ist ein weisses, krystallinisches Pulver, geruch- und geschmacklos, in Wasser unlöslich, von neutraler Reaktion. Es ist die reinere Form des Kresotals. Die Wirkungen der beiden Präparate sind nahezu identisch, was sich ja aus ihrer chemischen Zusammensetzung ergiebt, und die mit Kreosotal gemachten Erfahrungen gelten daher auch für Duotal und umgekehrt. Letzteres

hat auch noch den Vorteil der bequemeren Dosierung und der konstanten Zusammensetzung vor dem Kreosotal voraus. Es ist ein einheitlicher, chemischer Körper und enthält ungefähr $^9/_{10}$ seines Gewichts an Guajacol. Es ist ein weisses, geruch- und geschmackloses Pulver, welches im Gegensatz zu Kreosot und Guajacol die Schleimhäute nicht reizt. Es passiert den gesunden Magen unzersetzt: erst im Darme spaltet es sich in seine Komponenten Guajacol und Kohlensäure. Eine halbe Stunde nach Einnahme des Duotals lässt sich dasselbe im Harn nachweisen.

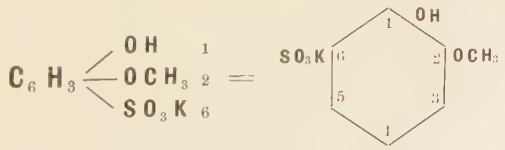
Es bleibt im gesunden Magen unzersetzt. Dies zeigt folgender Versuch[1]): Setzt man Duotal mit frisch gehacktem Magen und Wasser 12 Stunden lang einer Temperatur von 37° aus, filtriert nach dieser Zeit ab und versetzt das Filtrat mit wenig Eisenchlorid, so zeigt sich die für freies Guajacol charakteristische blaue Färbung nicht. Erst im Darme soll sich das Duotal durch Anlagerung von Wasser in Kohlensäure und Guajacol spalten, und zwar wird diese Spaltung hauptsächlich durch die Darmfäulnis bedingt. Dagegen wird Duotal schon im Magen Kranker, wo Gährungserscheinungen stattfinden, in obgenannter Weise zerlegt. Das abgeschiedene Guajacol wirkt auf die Bakterien ein, vernichtet dieselben und befreit so den Magen von den Gährungsprozessen. Leider spielt sich dieser Vorgang bei Einführung des Duotals auch im Darm ab; die Darmfäulnis wird zum grössten Teil aufgehoben und damit die Zersetzung des Duotals in Guajacol und Kohlensäure verhindert. Die Folge davon ist, dass ein grosser Teil des eingenommenen Duotals unzersetzt

[1]) Berl. klin. Wochenschrift 1891, Nr. 51.

in den Faeces abgeschieden wird. Das im Darme abgeschiedene Guajacol wird sofort absorbiert, so dass selbst durch die Einverleibung grosser Mengen Duotals eine Ansammlung von freiem Guajacol im Darme nicht stattfinden kann, eine Ätzwirkung also ausgeschlossen ist.

Duotal ist im Gegensatz zu Kreosot und Guajacol ungiftig.[1]) Einem jungen Hunde von 2400 gr Gewicht konnte innerhalb drei Tagen mehr als 100 gr Duotal verabreicht werden, ohne dass die geringsten giftigen Wirkungen beobachtet wurden. Derselbe Autor zeigte durch Tierversuche den Gegensatz in Bezug auf Giftigkeit zwischen Kreosot resp. Guajacol einerseits, und Kreosotal resp. Duotal anderseits. Bei diesen Versuchen hatten 4 gr Guajacol oder 10 gr Kreosot tötliche Vergiftungen zur Folge, während 20 gr Kreosotal resp. 25 gr Duotal das Wohlbefinden gleich starker Tiere überhaupt nicht beeinflussten.

In neuester Zeit sind wiederum andere Guajacolpräparate aufgetaucht, sowohl als Ersatz für Kreosot resp. Guajacol, als auch für Kreosotal und Duotal. Es sind dies die von der Firma F. Hoffmann-La Roche & Co. in Basel hergestellten Guajacolsalze Thiocol *a* und Thiocol *b*. Es sind, wie schon aus dem Namen hervorgeht, Schwefelverbindungen des Guajacols, und zwar ist Thiocol *a* das Kaliumsalz der Orthoguajacolsulfosäure mit der Formel:

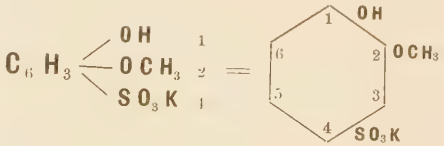


Aus der Konstitutionsformel ist zu ersehen, dass die

[1]) Deutsche med. Wochenschrift 1898, Nr. 5, Dr. W. Hesse.

Phenolgruppe intakt geblieben ist, und dass die Sulfogruppe sich in Orthostellung befindet. Thiocol *a* stellt ein gelblich-weisses, mikrokrystallinisches, schwach salzig, aber nicht unangenehm schmeckendes, völlig geruchloses Pulver dar, welches sich, vor Licht geschützt, unverändert hält und nicht hygroskopisch ist. Es löst sich in vier Teilen kaltem und in einem Teil heissem Wasser, auch in 50 % Spiritus; dagegen ist es unlöslich in Äther und fetten Ölen. Die wässrige Lösung färbt sich mit einem Tropfen Eisenchlorid veilchenblau; diese Farbe geht auf Zusatz von Ammoniak in Weingelb über.

Thiocol *b* ist das Kaliumsalz der Paraguajacolsulfosäure, mit der Formel:



Die Sulfogruppe befindet sich bei diesem Salze in Parastellung. Es ist von hellbräunlicher Farbe, mikrokrystallinisch, noch leichter wie Thiocol *a*, in Wasser löslich, in konzentriertem Alkohol, Äther und fetten Ölen unlöslich. Die wässrige Lösung giebt mit Eisenchlorid eine intensiv grüne Färbung, die auf Zusatz von Ammoniak in Himbeerrot übergeht.

Die Thiocole besitzen stark reduzierende Eigenschaften gegen Silber- und Eisenoxydsalze und entfärben Permanganatlösung sofort. Durch Oxydation mit letzterer wird der Benzolkern im Thiocol abgebaut, und es resultieren im Filtrate schwefelsaures, oxalsaures und kohlensaures Kalium. Eiweiss wird durch wässrige Thiocollösung nicht gefällt. Von grosser Bedeutung,

abgesehen von den physikalischen Eigenschaften und der Ungiftigkeit dieser Salze, ist der Umstand, dass dieselben vom Organismus fast vollständig resorbiert und glatt ausgeschieden werden. Selbst in konzentrierter Lösung wirkt das Salz nicht korrodierend auf tierische Schleimhäute ein.

Um zu prüfen, wie weit die unangenehmen Nebenwirkungen, die bei Einführung von Kreosot und Guajacol in dem tierischen Organismus auftreten, auch dem Thiocol *a* zukommen, wurden von Dr. Rossbach[1]) Fütterungsversuche mit Hunden gemacht. Es kamen drei erwachsene Hunde zur Verwendung, von denen I und II sich in einen erbärmlich abgemagerten Zustande befanden. Die während drei Wochen angestellten Versuche, diese Tiere in einem bessern Ernährungszustand zu bringen, schlugen fehl. Bald nach Verfütterung der ersten Gaben Thiocol (5 gr pro die), liess sich eine Steigerung der Schwefelverbindungen des Harns konstatieren, die nach allmählicher Erhöhung der Gaben bis zu 30 gr pro die noch wesentlich zunahm.

Nach sechswöchentlicher Fütterung hatten die Tiere je 560 gr erhalten, und war im Fall I und II eine Zunahme von $^1/_5$ resp. $^1/_7$ des Körpergewichts zu konstatieren, während die Zunahme des normalen Hundes III $^1/_{11}$ des ursprünglichen Gewichts betrug. Während der ganzen Versuchsdauer wurde in nur zwei Fällen das dargereichte Futter erbrochen. Trotz der verhältnismässig grossen Menge Thiocols, das den Tieren verabreicht wurde (30 gr pro die), konnten Vergiftungserscheinungen nicht beobachtet werden.

[1]) Therap. Monatsschrift. Februar 1899.

Interessant ist die Thatsache, dass im Harn der Versuchstiere eine wesentliche Vermehrung des auch normaler Weise darin vorkommenden Äthylsulfids eintritt. Es wurden 72,75 % Thiocol resorbiert; die Resorptionsverhältnisse bei diesem Präparat liegen also wesentlich günstiger, als bei allen andern Kreosotpräparaten.

Prof. Jaquet in Basel hat ebenfalls mit Thiocol *a* Versuche angestellt. Er behandelte sechs Kaninchen, und zwar erhielt jedes Tier täglich 0,2 Thiocol in 10 % wässriger Lösung subcutan injiziert. Die Injektion wurde gut vertragen und verursachte keine Abscesse, nur hier und da eine leichte Induration.[1]) Zu Beginn der Versuche wurde Körpergewicht und Blutzusammensetzung bestimmt, sowie der Urin untersucht. Die Urinuntersuchung wurde jede Woche wiederholt, die Blutuntersuchung und Körpergewichtsbestimmung in der Mitte der Versuchszeit und am Ende derselben. In keinem Falle konnte weder Eiweiss noch Blutfarbstoff im Urin nachgewiesen werden. Es wurde stets auf Haematoporphyrin geprüft mit negativem Resultate. Was das Blut anbelangt, so sind in sämtlichen Fällen sich Blutkörperchen und Haemoglobin gleich geblieben oder haben zugenommen; nur in einem Falle ist eine leichte Abnahme des Haemoglobingewichtes zu konstatieren, welche aber in den Verletzungen des Versuchstieres die Erklärung findet. Was das Allgemeinbefinden der Tiere während der Versuchszeit anbetrifft, so konnte nicht die geringste Störung wahrgenommen werden.

[1]) Rührt wahrscheinlich davon her, dass die injizierten Lösungen nicht sterilisiert worden waren; das Thiocol ist nicht keimfrei, wie aus meinen Versuchen in vitro hervorgeht.

Folgende Tabelle[1]) legt beredtes Zeugnis ab:

	Vor dem Versuch:	Nach dem Versuch:
Tier Nr. 1 . . .	2310 gr	3800 gr
„ „ 2 . . .	1500 „	2320 „
„ „ 3 . . .	1950 „	3000 „
„ „ 4 . . .	2450 „	3570 „
„ „ 5 . . .	1770 „	2440 „
„ „ 6 . . .	2100 „	3100 „

Diese Gewichtszunahme bei erwachsenen Kaninchen ist auffallend gross. Eine nachteilige Wirkung des Thiocols konnte innert der zwei Monate lang dauernden Versuchszeit nicht konstatiert werden.

Thiocol *b* besitzt im grossen und ganzen dieselben Eigenschaften; nur machte ich bei meinen Versuchen die Erfahrung, dass es schlechter vertragen wird, als die Orthoverbindung, dass die Gewichtszunahme bedeutend geringer ist und dass Verdauungsstörungen häufiger vorkommen.

[1]) Die nach diesen Gewichtsangaben hergestellten Gewichtskurven sind zum Vergleich mit den andern Gewichtskurven denselben beigefügt.

Zweck dieser Arbeit war es nun, zu untersuchen, in wie weit diesen neuen Guajacolderivaten und dem Guajacolkalium die bekannten, hervorragenden baktericiden Eigenschaften des Kreosots resp. des Guajacols zukommen.

Zuerst wurden Versuche in vitro mit einigen pathogenen Bakterien auf künstlichen Nährböden ausgeführt; dann an Hand von Tierversuchen die Wirkung derselben im Organismus speciell Tuberkelbacillen gegenüber festgestellt. Als Vergleich diente das schon lange in seinen Wirkungen bekannte Duotal.

Die Versuche in vitro wurden mit folgenden Mikroorganismen gemacht: Als Repräsentant der sporentragenden Bakterienformen der Bacillus Anthracis, von den vegetativen Bakterien Bacillus pyocyaneus und Staphylococcus aureus. Als Nährboden wurde eine etwas modifizierte künstliche Kartoffel in Verbindung mit Petermannscher Lösung benutzt: denn erstens gestattet diese Kombination eine konstante chemische Zusammensetzung, zweitens lässt sich der bei Kartoffelkulturen eintretende Übelstand, dass dieselben sauer reagieren, überaus leicht vermeiden.

Die Zusammensetzung des für meine Versuche gebrauchten Nährbodens war folgende:

Glucose 1,1
Asparagin 5,0
Acid. citric. 0,75
Kal. phosph. 5,0
Magnes. sulf. 2,5
Natr. chlor. 1,5
Aqu. dest. 1000,0

Die Substanzen wurden zur Lösung gebracht, mit Natr. carbon. schwach alkalisch gemacht und dann noch

Agar 15,0
Pepton 5,0
Glucose 20,0

zugefügt und das Ganze sterilisiert.

Je 30 ccm dieses sterilisierten Nährbodens wurden in sterilisierte Petrische Schalen gegossen und rasch die betreffenden Guajacolsalze in dem bestimmten Prozentsatze beigefügt. Die drei löslichen Stoffe — Thiocol *a* und *b*, Guajacolkalium — wurden in wässriger Lösung (1 : 10) zugesetzt, das unlösliche Duotal in zerriebenem Zustande im Nährboden fein verteilt. Die ersten Versuche zeigten, dass die beiden Thiocole und das Duotal in Substanz von vornherein mit Keimen von Heubacillen und Schimmelpilzen infiziert sind.

Die Lösungen der beiden Thiocole wurden durch das Chamberlandfilter filtriert und so keimfrei erhalten, das unlösliche Duotal dagegen längere Zeit mit Sublimatlösung geschüttelt, dann mit heissem sterilisiertem Wasser so lange ausgewaschen, bis Schwefelwasserstoff-Wasser keine dunkle Trübung im Waschwasser hervorrief, jede Spur von Sublimat also entfernt war. Das in dieser Weise behandelte Duotal wurde nun dem

Nährboden einverleibt und erwies sich bei den Kontrollversuchen als vollkommen keimfrei.

Es wurden vier Versuchsreihen angelegt; dieselben unterschieden sich nur durch den verschiedenen Prozentgehalt der zugesetzten Guajacolpräparate. Die Platten wurden erst einen Tag im Brutschrank gehalten, um eine Infektion konstatieren zu können und erst nach dieser Zeit mit den betreffenden Bakterien geimpft, wieder in den Brutschrank gebracht, dort acht Tage gelassen und während dieser Zeit das Wachstum im Vergleich zu den Kontrollplatten beobachtet. Diese Beobachtungen sind zur bessern Übersicht in der nebenstehenden Tabelle enthalten.

Aus Tabelle 1 ist zu ersehen, dass die beiden Thiocole einen minimalen, Duotal gar keinen Einfluss auf das Wachstum des Milzbrandes ausüben; dagegen lässt Guajacolkalium bei einem Gehalt von 1 % schon eine wachstumshemmende Wirkung erkennen und in stärkerer Konzentration wirkt es vollkommen baktericid. Gegenüber dem Bacill. pyocyan. zeigen die Thiocole eine bessere Wirkung, besonders Thiocol *a*. Dasselbe hemmte das Wachstum, wirkte aber selbst noch nicht in 5 % Lösung baktericid. Die $^1/_2$ und 1 % Thiocol *a* enthaltenden Platten wachsen ohne, die andern mit Verfärbung. Thiocol *b* steht in seiner desinfizierenden Wirkung dem Thiocol *a* nach, da nur bei einem Gehalt von 5 % die Platten ein geringeres Wachstum zeigten. Mit Ausnahme der $^1/_2$ % Thiocol *b* enthaltenden Platte, auf der Pyocyaneus schön grün wuchs, verfärbten sich die andern schön braun.

Guajacolkalium zeigte ebenso wie beim Milzbrand, auch dem Pyocyaneus gegenüber eine deutlich wachstumshemmende und in 2 und 5 % Stärke baktericide Wirkung.

	%	Thiocol *a*	Thiocol *b*	Guajacolkal.	Duotal
	Bacill. anthracis.				
I.	0,5	++		++	++
	1,0	++	++	+	++
	2,0	+	++	o	++
	5,0	++	+	o	++
	Bacill. pyocyan.				
II.	0,5	+	++	++	++
	1,0	+	++	+	++
	2,0	+	++	o	+
	5,0	+	+	o	o
	Staphylococcus aur.				
III.	0,5	++	++	o	++
	1,0	++	++	o	++
	2,0	++	++	o	++
	5.0	++	+	o	+

o = nicht gewachsen. L = spärlich gewachsen.
\+ = mittlere Anzahl. ++ = reichlich gewachsen, wie Kontrollplatte.

Duotal war dem Pyocyaneus gegenüber nur in 5 % Stärke baktericid, in 2 % Stärke wachstumshemmend, in ½ und 1 % Lösung war es dagegen vollkommen indifferent. Ähnlich war die Wirkung auf Staphylococcus aureus.

Die beiden Thiocole liessen weder eine baktericide noch eine deutlich wachstumshemmende Wirkung erkennen. Nur die 5 % Thiocol *b* enthaltende Platte zeigte ein etwas geringeres Wachstum, als die Kontrollplatte. Ein gutes Resultat zeigte wiederum Guajacolkalium; es erwies sich in jedem der angewendeten Prozentsätze dem Staphylococcus aureus gegenüber baktericid. Duotal zeigte wiederum fast gar keine Einwirkung auf das Wachstum der Kulturen; es erwies sich, eben wie Thiocol *b*, nur in 5 % Stärke etwas wachstumshemmend. Zu bemerken ist noch, dass die Duotal enthaltenden Kulturen von Staphylococcus aureus braune Verfärbung zeigte; eine Ausnahme machte die 5 % Duotal enthaltende Platte, die Kultur zeigte eine grüne Färbung.

Fasst man die Resultate dieser Versuche kurz zusammen, so kommt man zu dem Schlusse,

> **dass Thiocol *a*, Thiocol *b* und Duotal allen drei Mikroorganismen gegenüber, die hier zur Verwendung gelangten, absolut keine baktericide, und nur in sehr starker Konzentration eine schwach desinfizierende Wirkung haben; dagegen ist Guajacolkalium deutlich baktericid.**

Das Resultat ist etwas überraschend, wenn man an die starken baktericiden Eigenschaften des Kreosots resp. Guajacols denkt, aus denen doch diese Körper hergestellt werden resp. deren Derivate sie sind. Ich führe hier zum Vergleich die Resultate der Guttmannschen Versuche über die antiseptischen und desinfizierenden

Eigenschaften des Kreosots an.[1]) Von 18 geprüften Mikrobienarten wuchsen 12 nicht mehr in einem Nährboden, welcher $^1/_{2000}$, vier von diesen noch nicht in einem solchen, der $^1/_{4000}$ Kreosot enthielt. Im allgemeinen lag bei diesen Versuchen die Grenze der Entwicklung bei einem Kreosotgehalt von $^1/_{3000}$ bis $^1/_{4000}$.

Nur Guajacolkalium zeigte in dieser Hinsicht seine Verwandtschaft zu Kreosot. Das reine Guajacol hat ja, wie aus den Versuchen von Kuprianow[2]) hervorgeht, im grossen und ganzen dieselben antiseptischen Eigenschaften wie das Kreosot. Die Wirksamkeit des Guajacolkaliums beruht, wie es scheint, auf seiner leichten Zersetzlichkeit. Die wässerige Lösung wird schon nach kurzer Zeit missfarbig und es scheiden sich ölige Massen ab; die vorher beinahe geruchlose Flüssigkeit riecht nun stark nach Guajacol.

Anders verhalten sich die Thiocole und Duotal. Erstere Salze zersetzen sich auch in wässeriger Lösung bei längerer Aufbewahrung nicht, und Duotal ist ja überhaupt in Wasser unlöslich. Diese Salze sollen ja auch erst im Organismus zerlegt werden und Guajacol abspalten.

An diese Versuche in vitro schliessen sich nun die Tierversuche an. Durch dieselben sollte ermittelt werden, wie diese Guajacolpräparate sich bei der Einführung im Organismus verhalten und ob dieselben den Tuberkelbacillen gegenüber bei ihrer Zerlegung und

[1]) P. Guttmann, die antiseptische Wirkung des Kreosots und seine Empfehlung gegen Lungentuberkulose. Zeitschrift für Klin. Med. Bd. XIII. 1887, Heft V.

[2]) Centralblatt für Bakter. und Parasitenkunde, Bd. XV, 1894. p. 932.

Resorption im Organismus irgendwelche baktericiden Eigenschaften zeigen.

Die Tierversuche wurden in der Art ausgeführt, dass die hierfür bestimmten Tiere in vier Versuchsreihen eingeteilt wurden.

Die Tiere der ersten Versuchsreihe wurden durch vierzehn Tage hindurch täglich mit 0,5 gr der vier Guajacolpräparate gefüttert, dann tuberkulös gemacht und nicht weiter behandelt.

Die Tiere der zweiten Reihe wurden ebenso wie die der ersten vorbehandelt, nachher tuberkulös gemacht, aber mit den Guajacolsalzen weiter behandelt.

Die Tiere der dritten Reihe wurden von dem Tage an, an dem sie behandelt wurden, tuberkulös gemacht.

Die Tiere der vierten Reihe dagegen wurden erst vier Wochen nach der Infektion in Behandlung genommen.

Als Versuchstiere wurden Kaninchen gewählt. Meerschweinchen, die ja für Tuberkulose viel empfänglicher sind, konnten zu diesen Versuchen nicht genommen werden, weil bei diesen Tieren der Verlauf der Krankheit zu schnell zu letalem Ausgange führt, da tuberkulös gemachte Meerschweinchen schon in verhältnismässig kurzer Zeit der Krankheit erliegen.

Da aber bei den Kaninchen die subcutane Infektion nicht regelmässig, weder eine lokale Tuberkulose, noch eine Verallgemeinerung derselben hervorruft, so wurde die intraoculare Impfung angewendet. Es können auch bei diesem Infektionsmodus die sich daran anschliessenden pathologischen Veränderungen durch die Cornea hindurch beobachtet werden, und der Fortschritt der Turberkulose kommt bei dieser Operation auch einer natürlichen Infektion näher als bei intravenöser oder intraperitonealer Impfung.

Die Infektion ging derart vor sich, dass die betreffenden Versuchstiere auf dem Operationsbrett fixiert wurden; das zu infizierende Auge wurde durch Cocaïnlösung unempfindlich gemacht, dann erfolgte mit einer feinen Canule am obern Rande der Cornea ein Einstich bis in die vordere Augenkammer, wo hinein alsdann circa $^1/_2$ ccm einer Aufschwemmung von Tuberkelbacillen in steriler Bouillon injiziert wurde.

Die Tiere wurden unter günstigen hygienischen Bedingungen gehalten, der Ernährungszustand, Körpergewicht und teilweise auch Temperaturen sorgfältig kontrolliert. Die Beobachtungsdauer umfasste zwei bis sieben Monate. Die Diagnose auf Tuberkulose wurde auf Grund des mikroskopischen Befundes gestellt und in zweifelhaften Fällen noch das Tierexperiment zu Hilfe genommen.

Den Versuchstieren wurden die vier zu prüfenden chemischen Stoffe mit Hilfe eines feinen, elastischen Katheters per os einverleibt und zwar täglich 0,5 gr. Die drei löslichen Salze — Thiocol *a*, Thiocol *b*, Guajacolkalium — kamen in einer Lösung 1 : 10, das unlösliche Duotal in einer Eieremulsion zur Anwendung; diese letztere Art nur aus dem Grunde, um eine möglichst gleichmässige Verteilung des Duotals zu erreichen, da es ziemlich schwierig ist, diesen Stoff, auch wenn er sehr fein zerrieben ist, im Wasser gleichmässig suspendiert zu erhalten.

Die in dieser Menge den Tieren täglich einverleibten Mittel wurden von denselben mit wenigen Ausnahmen gut vertragen, was aus der regen Fresslust und der Gewichtszunahme geschlossen wurde, so lange natürlich bei den einzelnen Tieren die Krankheit noch nicht zu weit vorgeschritten war.

Jede Versuchsreihe bestand aus acht Tieren; es wurden immer je zwei Tiere in jeder Versuchsreihe in genau derselben Weise und mit demselben Präparat behandelt, um Zufälligkeiten möglichst auszuschliessen.

In der ersten Versuchsreihe suchte ich zu ermitteln, ob die Tuberkulose überhaupt zur Ausbildung gelangt, wenn diese Guajacolsalze eine bestimmte Zeit lang vor der Impfung im Organismus angehäuft werden, und ob eines von diesen Präparaten einen Vorzug in dieser Beziehung vor den andern besitzt. Den Tieren der I. Versuchsreihe wurden daher vor der Infektion durch vierzehn Tage hindurch täglich je 0,5 gr des betreffenden Guajacolsalzes mit dem Katheter einverleibt; nach dieser Zeit wurden dieselben tuberkulös gemacht und nicht weiter behandelt. Fünf von diesen acht Versuchstieren der ersten Reihe wurden nach siebenmonatlicher Beobachtung getötet. Eines ging an einer Pneumonie, zwei andere aus nicht ermittelten Ursachen zu Grunde: doch liess die drei resp. fünfmonatliche Beobachtung dieser drei Tiere auch Schlüsse auf die Wirkungsweise der verfütterten Guajacolsalze zu.

Es folgen nun die Krankheitsberichte und Sektionsbefunde der einzelnen Tiere.

I. Versuchsreihe.

Mit Thiocol *a* behandelt.

Tier 1. Gewicht 2,350 kg. Vom 8. bis 22. November mit Thiocol *a* gefüttert. Gewichtszunahme in dieser Zeit 100 gr. Tuberkulös gemacht am 22. November. In den ersten Tagen nach der Infektion geringe Gewichtsabnahme, dann stetige Zunahme bis zum 18. Januar.

Der Bulbus stark aufgetrieben und mit Eiter erfüllt. Am 18. Januar Perforation. Das Tier nimmt nun allmählich an Gewicht ab; am 21. Februar 2,350 kg, am 10. April 1,500 kg. Temperatur 40°. Am 11. April Exitus. Sektion ergiebt nichts Anormales; in Lunge, Leber etc. keine Tuberkelbacillen. Im Eiter des Auges werden zahlreiche Tuberkelbacillen mikroskopisch nachgewiesen.

Tier 2. Anfangsgewicht 1,080 kg. Vom 8. bis 22. November behandelt, am 22. November tuberkulös gemacht; das Tier nimmt in dieser Zeit um 120 gr zu. Der Bulbus wird stark aufgetrieben und füllt sich mit käsigem Eiter. Das Tier nimmt fortgesetzt an Gewicht zu, Fieber nie beobachtet. Bis zum 12. Mai erreicht es ein Gewicht von 1,900 kg. Zunahme in 6 $^1/_2$ Monaten um 820 gr. Am 12. Mai wird das Tier getötet. Sektion ergiebt käsige Panophthalmitis; Lunge und die andern innern Organe nicht angegriffen. In der Iris werden mikroskopisch wenige und nur teilweise färbbare Tuberkelbacillen gefunden.

Mit Thiocol *b* behandelt.

Tier 3. Anfangsgewicht 2,5 kg. Das Tier nimmt während der Verabreichung von Thiocol *b* um 250 gr. ab. Gefüttert damit vom 8. bis 22. November. Am 22. November tuberkulös gemacht. Das Tier nimmt nun wieder an Gewicht zu und erreicht nach vier Wochen sein Anfangsgewicht, welches es mit nur geringen Schwankungen bis zum Exitus beibehält. Fieber nicht vorhanden. Der Bulbus des infizierten Auges wird vorgetrieben. Am 5. Januar Hypopyon bemerkbar. An

der Coniunctiva einige stecknadelkopfgrosse Tuberkel. Am 26. Mai wird das Tier getötet. Sektion ergiebt Phthisis Bulbi. Lunge, Leber und Niere normal. Mikroskopisch wurden im Auge sehr wenige, nur teilweise färbbare Tuberkelbacillen aufgefunden.

Tier 4. Gewicht 1,200 kg. Während der Verabreichung von Thiocol *b* um 40 gr abgenommen. Am 22. November tuberkulös gemacht. Bis zum 25. Dezember Zunahme des Gewichtes bis auf 1,300 kg. Die Iris ist leicht getrübt und an der Coniunctiva haben sich einige eitrige Knötchen gebildet. Am 9. Januar zeigt das Tier Fieber und rapide Gewichtsabnahme. Exitus am 15. Januar. Sektion ergiebt als Todesursache Pneumonie. In den innern Organen sind Tuberkel nicht zu finden. Mikroskopisch wurden im Auge zahlreiche Tuberkelbacillen nachgewiesen.

Mit Guajacolkalium behandelt.

Tier 5. Gewicht 2,350 kg. Vom 8. November an Guajacolkalium verabreicht bis zum 22. November. Gewichtsabnahme in dieser Zeit um 100 gr. Am 22. November tuberkulös gemacht. Allmähliche Gewichtszunahme bis auf 2,700 kg. [1]) Der Bulbus wird stark vorgetrieben. Die Iris ist im Zeitraum von drei Wochen vollkommen vereitert. Das Tier ist sonst gesund, kein Fieber, rege Fresslust. Am 26. Mai wird das Tier getötet. Sektion ergiebt Tuberkulose der Iris ; in Lunge und den andern innern Organen keine tuberkulösen

[1]) Das Tier ist trächtig und hat 7 beinahe geburtsfähige Foeten.

Herde zu finden. Mikroskopisch werden im Eiter der Iris Tuberkelbacillen in grosser Menge nachgewiesen.

Tier 6. Gewicht 2,550 kg. Vom 8. November an Guajacolkalium verabreicht, bis zum 22. November. Während dieser Zeit Gewichtsabnahme um 80 gr. Am 23. November tuberkulös gemacht. Allmähliches Vortreten des Bulbus. Am 21. Januar Perforation und Prolaps der Iris. Augenlider verklebt. Zeitweilig geringes Fieber. Das Gewicht variiert von 2,370 bis 2,500 kg. Am 26. Mai getötet. Sektion ergiebt Phthisis Bulbi und Pulmonum. In der Lunge fünf grosse und eine Menge kleinerer Tuberkel. Mikroskopisch werden sowohl in der Lunge wie Iris sehr zahlreiche Tuberkelbacillen nachgewiesen.

Mit Duotal behandelt.

Tier 7. Gewicht 1,600 kg. Vom 8. bis 22. November behandelt. Das Gewicht nimmt in der ersten Woche um 300 gr. ab, steigt aber in der zweiten Woche um 200 gr, um dann allmählich innerhalb fünf Monaten stetig, mit nur kleinen Schwankungen bis auf 2,150 kg zu steigen. Am 22. November infiziert. Kurze Zeit nach der Impfung etwas Fieber. Der Bulbus wird allmählich aufgetrieben, an der Coniunctiva bilden sich einige Eiterknötchen. Am 26. Mai getötet. Sektion ergiebt vollständige Vereiterung der Iris: es werden mikroskopisch sehr zahlreiche, gut färbbare Tuberkelbacillen nachgewiesen. Lunge, Leber, Niere vollkommen gesund.

Tier 8. Gewicht 1,450 kg. Zeigt ebenso wie das vorige Tier im Anfang der Behandlung Gewichtsabnahme um 150 gr und in der zweiten Behandlungswoche Zunahme des Gewichtes. Am 22. November tuberkulös gemacht. An der Coniunctiva bilden sich allmählich starke Eiterknoten, der Bulbus wird vorgetrieben, die Iris trübt sich. Anfänglich schwaches Fieber. Das Tier nimmt bis zum 18. Februar um 250 gr zu. Dann wird das Tier vom „Speichelfluss" ergriffen und geht am 2. März zu Grunde. Sektion: Vereiterung der Iris, an den innern Organen keine verdächtigen Erscheinungen. Im Eiter der Iris werden mikroskopisch keine Tuberkelbacillen gefunden; mit diesem Eiter wird ein Meerschweinchen intraperitoneal geimpft. Nach drei Wochen starke Drüsenanschwellungen, nach acht Wochen geht das Tier zu Grunde. In den verkästen, bohnengrossen Inguinaldrüsen werden mikroskopisch zahlreiche Tuberkelbacillen nachgewiesen.

Kontrolltier. Das zum Vergleich mit dieser Reihe zu derselben Zeit infizierte Kontrolltier wog im Anfang 1,700 kg. Nach der Infektion geringes Fieber. Geringe Gewichtszunahme um 50 gr innerhalb zwei Monaten. Der Bulbus wird vorgetrieben, die Coniunctiva ist mit zahlreichen stecknadelkopfgrossen Tuberkeln besetzt. Vier Wochen nach der Infektion Prolaps der Iris. Vom 25. Januar an Sinken des Gewichts auf 1,600 kg. Fieber 40°; Exitus am 3. Februar. Sektion ergiebt vollständige Verkäsung der Iris; im linken untern Lungenlappen ein erbsengrosser, im rechten obern zwei bohnengrosse Tuberkel. Die andern Organe intakt. Die mikroskopische Untersuchung zeigt sowohl in der Iris wie in der Lunge zahlreiche Tuberkelbacillen.

Zur bessern Übersicht folgt nun eine Tabelle der mikroskopischen Befunde der Versuchstiere dieser Reihe.

Behandelt mit	Thiocol *a*		Thiocol *b*		Guajacolkal.		Duotal		
Auge	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Innere Organe	o	o	o	o	o	+	o	o	+
Versuchstier Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	Kontrolltier

o keine T.-B., + T.-B. gefunden.

Wie aus der Tabelle ersichtlich, hat durch die vierzehntägige Vorbehandlung und die Anhäufung der vier Guajacolsalze im tierischen Organismus keine wesentliche Abnahme der Disposition für das Wachstum der Tuberkelbacillen im Infektionsherde stattgefunden.

Im Vergleich zu den von Dr. Rossbach [1]) bei seinen Versuchen über Thiocol *a* verfütterten Mengen dieses Salzes, sind die von mir angewendeten Dosen ja relativ klein, entsprechen aber ungefähr dem Maximum von dem, was man den Menschen zu geben pflegt. Es ist aber nicht ausgeschlossen, dass bei einer Erhöhung der Dosen von Thiocol das Resultat dieser Versuchsreihe ein günstigeres gewesen wäre. Auch für Duotal gilt das eben Gesagte, da bei diesem Salze, wie Dr. Hesse [2]) durch Versuche dargethan, bedeutend grössere Mengen vertragen werden, als man gewöhnlich verordnet.

Trotz der geringen verfütterten Menge dieser Salze, 7 gr innert 14 Tagen, hat aber ein Fortschreiten der

[1]) Therap. Monatsschrift, Februar 1899.

[2]) Deutsche medizinische Wochenschrift 1898, Nr. 5, S. 156.

Tuberkulose nur bei einem einzigen Tiere stattgefunden und zwar bei Tier 6, welches mit Guajacolkalium behandelt wurde; bei dem andern mit diesem Salze behandelten Tier blieb die Krankheit dagegen auf den Infektionsherd beschränkt.

Auffallend ist bei den mit Thiocol *a* behandelten Tieren die verhältnismässig hohe Gewichtszunahme, welche, sobald die Verfütterung mit diesem Guajacolsalz aufhört, auf dieser Höhe stehen bleibt.

Die mit Thiocol *b* gefütterten Tiere zeigen ganz im Gegensatz hierzu nicht nur nicht eine Gewichtszunahme, sondern eine recht bedeutende Gewichtsabnahme. Diese Thatsache lässt vielleicht schliessen, dass Thiocol *a* besser wie die Paraverbindung vertragen wird.

Guajacolkalium zeigte während der Behandlung eine ziemlich bedeutende Gewichtsabnahme; dies besserte sich, sobald die Verfütterung dieses Salzes eingestellt wurde; es scheint, als ob Guajacolkalium auf das Allgemeinbefinden keine günstige Wirkung ausübt.

Die beiden mit Duotal gefütterten Tiere zeigten in betreff Gewicht ein eigentümliches Verhalten: in der ersten Woche eine bedeutende Gewichtsabnahme, in der zweiten Woche eine Zunahme bis zu dem Anfangsgewicht.

Gewichtskurven

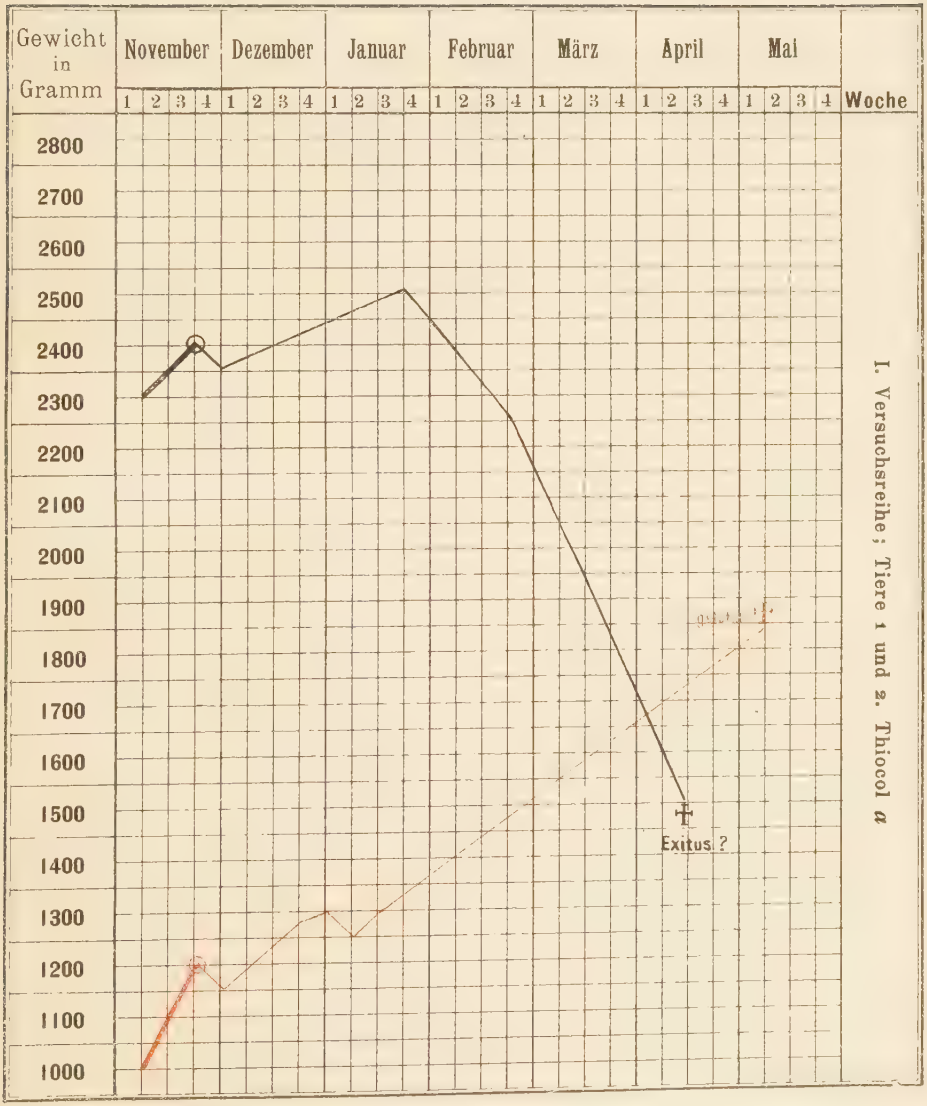
der

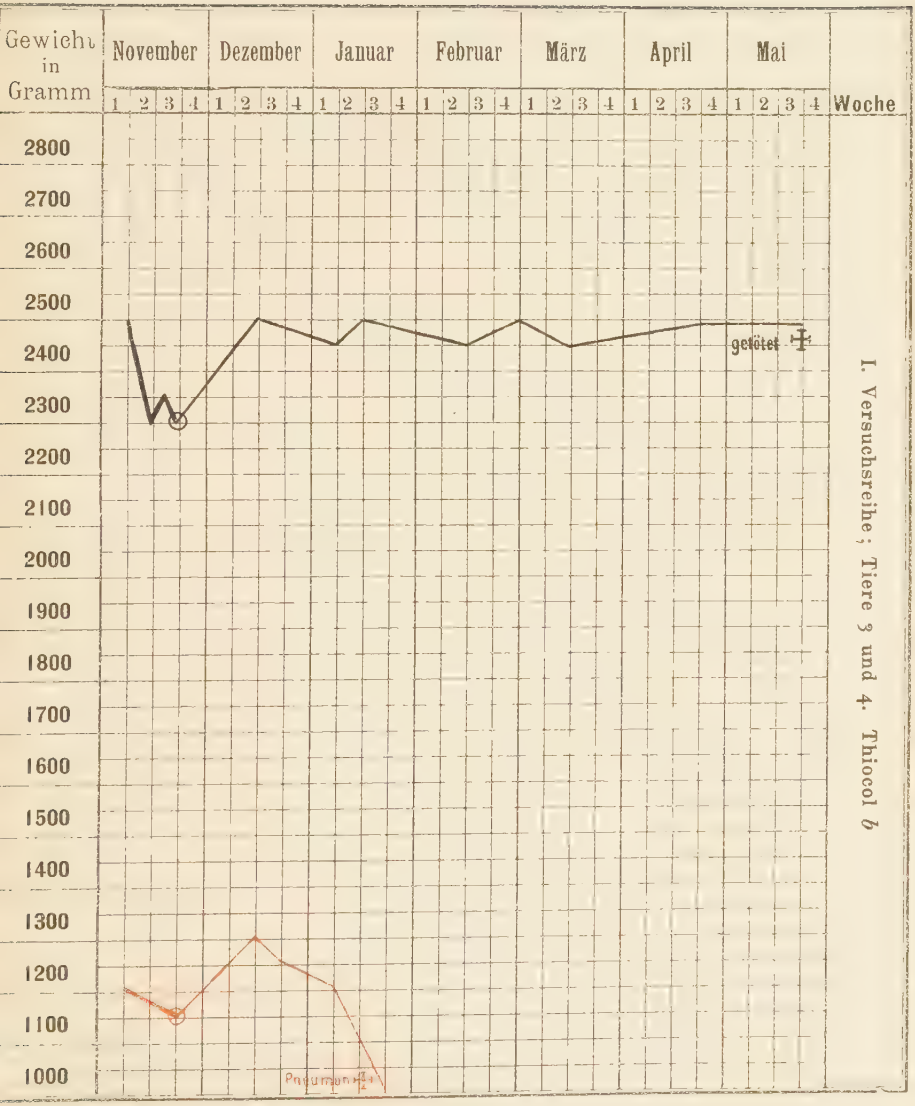
Tiere der ersten Versuchsreihe.

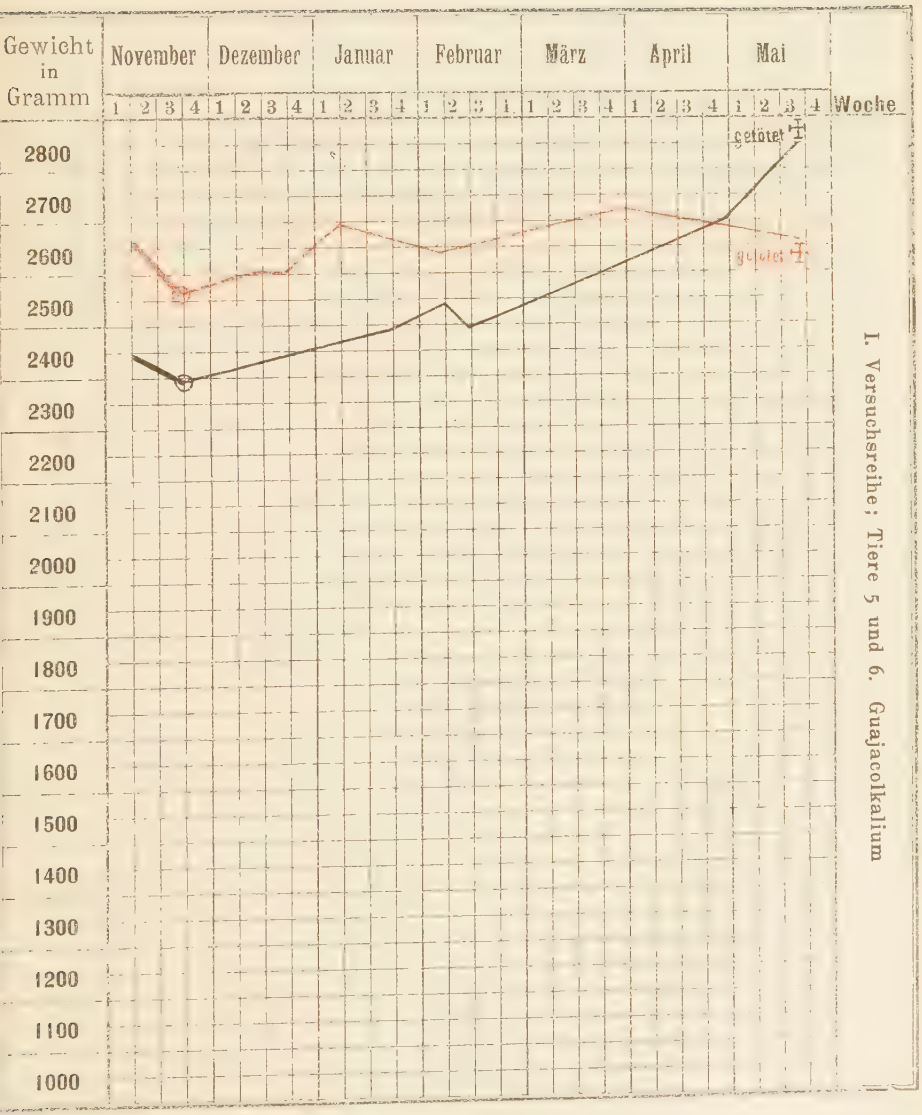
= Periode der Fütterung.

○ = Tag der Infektion.

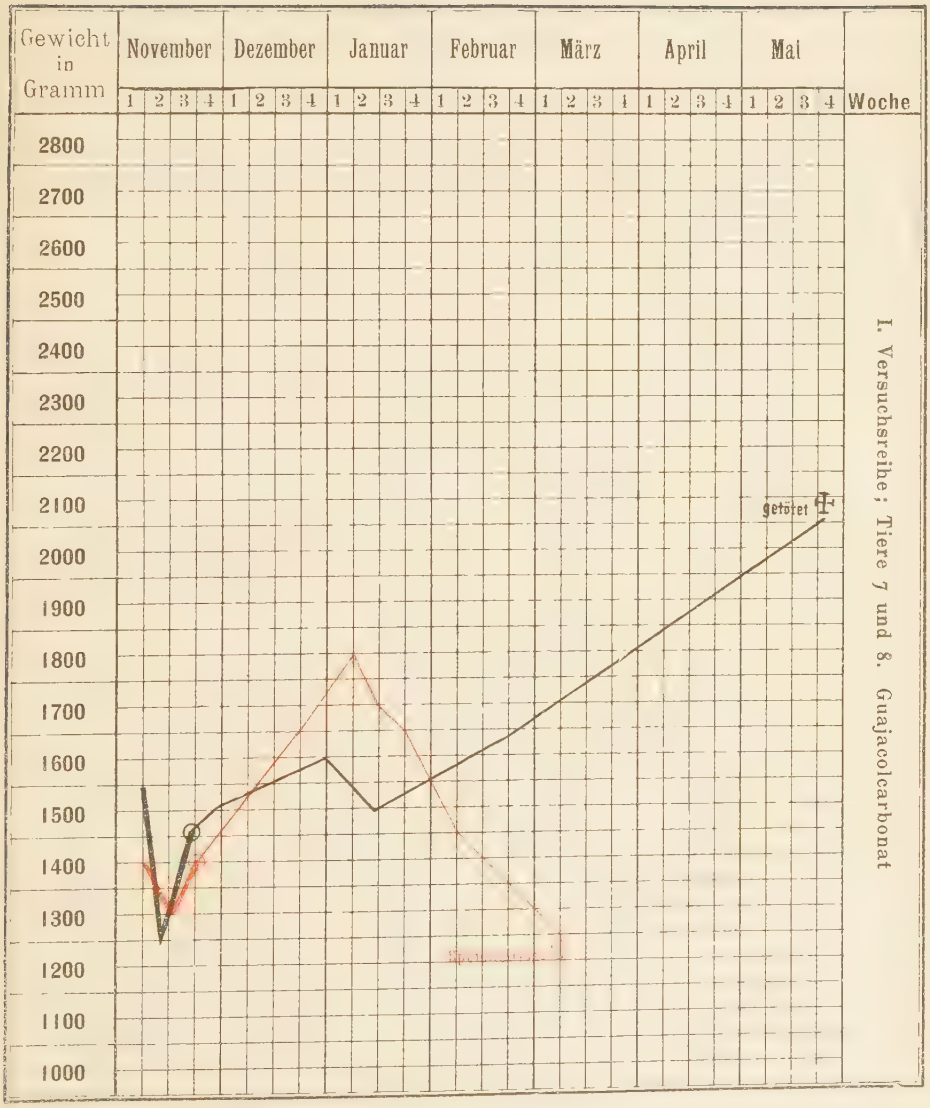
——— = Periode der Beobachtung, ohne Behandlung.


Gewicht in Gramm
November
Dezember
Januar
Februar
März
April
Mai
1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4
Woche
2800
2700
2600
2500
2400
2300
2200
2100
2000
1900
1800
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
Exitus ?
I. Versuchsreihe; Tiere 1 und 2. Thiocol a


Gewicht in Gramm
November
Dezember
Januar
Februar
März
April
Mai
1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4
Woche
2800
2700
2600
2500
2400
2300
2200
2100
2000
1900
1800
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
getötet
Pneumonie
I. Versuchsreihe; Tiere 3 und 4. Thiocol b



I. Versuchsreihe; Tiere 5 und 6. Guajacolkalium



I. Versuchsreihe; Tiere 7 und 8. Guajacolcarbonat

II. Versuchsreihe.

Die zweite Versuchsreihe lehnt sich an die erste insofern an, als die vierzehntägige Vorbehandlung beibehalten wird, die infizierten Tiere aber auch in derselben Weise weiter behandelt werden. Es kamen wiederum für jedes Guajacolsalz zwei Tiere, zusammen also acht zur Verwendung.

Mit Thiocol *a* behandelt.

Tier 1. Gewicht 1,700 kg. Vorbehandelt vom 2. bis 16. Dezember. Das Tier nimmt in dieser Zeit um 200 gr zu. Am 16. Dezember tuberkulös gemacht. Es bildet sich ein Hypopyon, Bulbus stark aufgetrieben, Iris getrübt. Am 18. Januar Perforation. Fieber nur wenig und kurze Zeit. Das Gewicht steigt bis auf 2,000 kg und hält sich in dieser Höhe bis zum 20. Januar. Das Tier erkrankt gegen Ende Januar an „Speichelfluss" und geht daran zu Grunde. Exitus am 7. März. Sektion ergiebt in den innern Organen nichts anormales. Das Auge ist vereitert, doch lässt die mikroskopische Untersuchung keine

Tuberkelbacillen erkennen. Ein mit dem Eiter aus dem Auge peritoneal geimpftes Meerschweinchen ist auch nach dreimonatlicher Beobachtung noch gesund.

Tier 2. Gewicht 1,350 kg. Vom 2. Dezember an vorbehandelt. Gewichtszunahme während der Vorbehandlung 100 gr. Am 16. Dezember infiziert. Der Bulbus tritt stark vor. Geringes Fieber. Bildung eines Hypopyons. Dieses Tier erkrankt wie voriges am „Speichelfluss". Exitus am 9. März. Sektion ergiebt in den innern Organen nichts anormales. Im Eiter des Auges sehr wenige, schwer und nur teilweise färbbare Tuberkelbacillen.

Mit Thiocol *b* behandelt.

Tier 3. Gewicht 1,020 kg. Während der Vorbehandlung keine Gewichtszu- noch -Abnahme. Tuberkulös gemacht am 16. Dezember. Bildung eines Hypopyon. Iris getrübt. Vom 19. Februar an starkes Fieber und Gewichtsabnahme; am 21. Februar Exitus. Sektion ergiebt ausgedehnte Pleuritis. In der Pleura- wie Peritonealhöhle vermehrte Flüssigkeit. Der rechte Lungenflügel vollständig vereitert; Milz, Leber, Niere normal. Mikroskopisch werden in der Lunge, in dem Sediment der Peritonealflüssigkeit und im Eiter des Auges zahlreiche Tuberkelbacillen gefunden.

Tier 4. Gewicht 1,280 kg. Vom 2. Dezember vorbehandelt; am 16. Dezember tuberkulös gemacht; vom 2. bis 16. Dezember beträgt der Gewichtsverlust 100 gr. Der Bulbus wird vorgetrieben; es bildet sich ein Hypopyon und am 20. Januar erfolgt Perforation. Allmähliche Gewichtszunahme bis zu einem Gewicht von

1,900 kg. Das Tier wird nach sechsmonatlicher Behandlung getötet. Innere Organe normal. Tuberkulose der Iris; das mikroskopische Bild von dem Eiter der Iris zeigt wenige, nur teilweise färbbare Tuberkelbacillen.

Mit Guajacolkalium behandelt.

Tier 5. Gewicht 2,150 kg. Vom 2. Dezember an behandelt; während der Vorbehandlung geringe Gewichtsabnahme um 60 gr. Tuberkulös gemacht am 16. Dezember. Nach drei Wochen deutliche Iristuberkel, Hypopyon, Vortreten des Bulbus. Das Gewicht nimmt langsam aber stetig ab. Am 3. Januar wird das Tier von einem andern gebissen; es bildet sich in der Wunde eine Infektion. Exitus am 10. Januar. Sektion: Bacteriaemie: innere Organe normal. Im Eiter des Auges zahlreiche Tuberkelbacillen.

Tier 6. Gewicht 1,170 kg. Vom 2. Dezember an behandelt: am 16. Dezember tuberkulös gemacht. Keine Gewichtsabnahme. Der Bulbus stark vorgetrieben. Coniunctiva mit kleinen Knötchen besetzt. Das Tier nimmt fortgesetzt an Gewicht zu. Fieber nicht vorhanden. Am 26. Mai nach sechsmonatlicher Behandlung getötet. Sektion zeigt in den Lungen drei tuberkulöse Herde; Iristuberkulose. Mikroskopisch werden in der Lunge und im Auge zahlreiche Tuberkelbacillen nachgewiesen.

Mit Duotal behandelt.

Tier 7. Gewicht 1,870 kg. Während der Vorbehandlung erst Ab- dann Zunahme an Gewicht um 100 gr. Tuberkulös gemacht am 16. Dezember. Jetzt

nimmt das Gewicht langsam aber stetig ab. Vom 20. Januar an macht sich eine rechtseitige Meningitis bemerkbar. Am 20. Februar ist das Gewicht auf 1,480 kg herabgegangen; Haar struppig, viel Fieber. Am 25. Februar Exitus. Sektion ergiebt in der Lunge einige Tuberkel; Iristuberkulose. Mikroskopisch werden, sowohl in der Lunge wie im Auge, zahlreiche Tuberkelbacillen nachgewiesen.

Tier 8. Gewicht 1,770 kg. Zunahme während der Vorbehandlung 100 gr. Am 16. Dezember tuberkulös gemacht. Bulbus aufgetrieben; Hypopyon. Am 2. Januar Perforation. Das Gewicht steigt bis auf 1,950 kg und bleibt bis zum 21. Februar mit kleinen Schwankungen konstant, dann Abnahme; am 20. März nur noch 1,250 kg; am 23. März Exitus. Sektion ergiebt in der Lunge viele und ausgebreitete Tuberkel: rechter und linker Lungenlappen schwarz; Iristuberkulose. In Lunge und Auge werden mikroskopisch viele Tuberkelbacillen nachgewiesen.

Kontrolltier. Es wurde auch für diese Reihe ein Tier zu derselben Zeit intraocular tuberkulös gemacht. Gewicht 1,800 kg. Bulbus tritt stark hervor, Iris getrübt. Allmähliche Gewichtszunahme bis auf 2,000 kg. Drei Monate nach der Infektion langsame Gewichtsabnahme und häufiges Fieber. Nach viermonatlicher Beobachtung Exitus. Sektion: Pleuritis mit viel Exsudat, Iristuberkulose, Coniunctiva mit zahlreichen Knötchen besetzt, Bulbus stark vorgetrieben. In der Lunge, im Sediment des Exsudates und in der Iris werden Tuberkelbacillen zahlreich nachgewiesen.

Tabelle über die mikroskopischen Befunde der II. Versuchsreihe.

Behandelt mit	Thiocol *a*		Thiocol *b*		Guajacol-kalium		Duotal		
Auge	o	+	+	+	+	+	+	+	+
Innere Organe	o	o	+	o	o	+	+	+	+
Versuchs-tier Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	Kon-trolltier

o keine T.-B., + T.-B. gefunden.

Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe sind ganz wider Erwarten viel ungünstiger, als die der ersten Versuchsreihe, trotz der langen Nachbehandlung. Einzig und allein bei den mit Thiocol *a* behandelten Tieren ist ein gutes Resultat zu verzeichnen; Tier Nr. 1 kann als vollkommen von der Infektion geheilt betrachtet werden, da weder in der Infektionsstelle noch in den innern Organen Tuberkelbacillen mikroskopisch und mit Hilfe des Tierexperimentes nachgewiesen werden konnten. Das zweite mit diesem Präparate behandelte Tier zeigte allerdings noch an der Infektionsstelle Tuberkelbacillen, aber sehr spärlich. In betreff Gewichtszunahme zeigte sich, wie in der ersten Versuchsreihe, dasselbe Resultat, nämlich eine verhältnismässig hohe Gewichtszunahme. Wesentlich ungünstiger scheint Thiocol *b* zu wirken. Bei Tier Nr. 3 konnte eine Weiterentwicklung der Tuberkulose konstatiert werden, während allerdings das zweite Versuchstier nur an der Infektionsstelle und zwar sehr wenige Tuberkelbacillen zeigte. Gleich wie in der ersten Reihe zeigten die mit Thiocol *b* behandelten Tiere im Anfang der Behandlung eine ziemlich

starke Gewichtsabnahme; doch scheinen sich die Tiere bei längerem Gebrauche an das Mittel zu gewöhnen, weil nach einiger Zeit eine stetige Gewichtszunahme zu konstatieren war. Tiefere Störungen konnten auch nach siebenmonatlicher Fütterung nicht beobachtet werden.

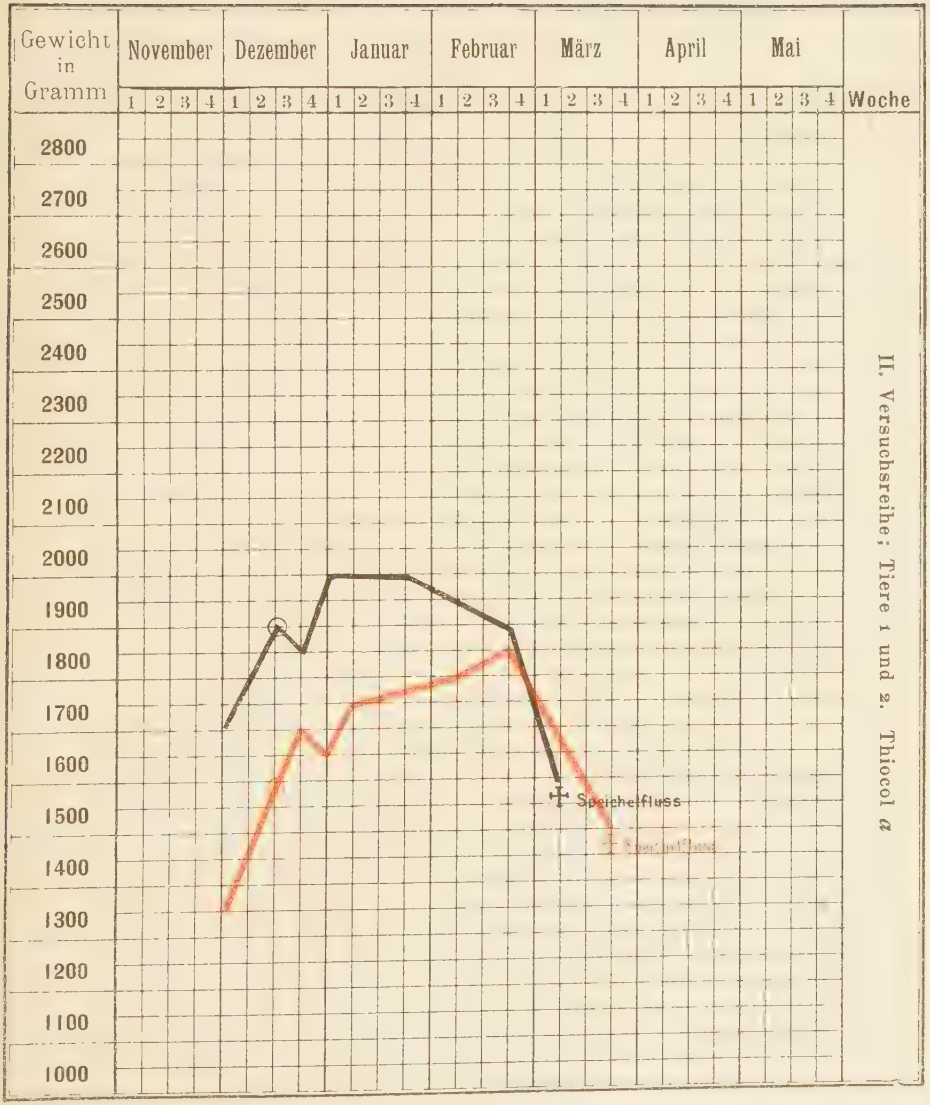
Auch bei den mit Guajacolkalium behandelten Tieren war das Resultat nicht günstig, da Tier Nr. 6 eine Weiterentwicklung der Tuberkulose zeigte, während das andere schon nach einmonatlicher Behandlung an Bacteriaemie zu Grunde ging. Das eine Tier zeigte vom Tage der Behandlung an eine stetige Gewichtsabnahme, das andere eine stetige Zunahme, so dass es bei diesem Präparate gerechtfertigt erscheint, von der Gewichtsab- oder -Zunahme keine Schlüsse auf die Bekömmlichkeit des Salzes zu machen.

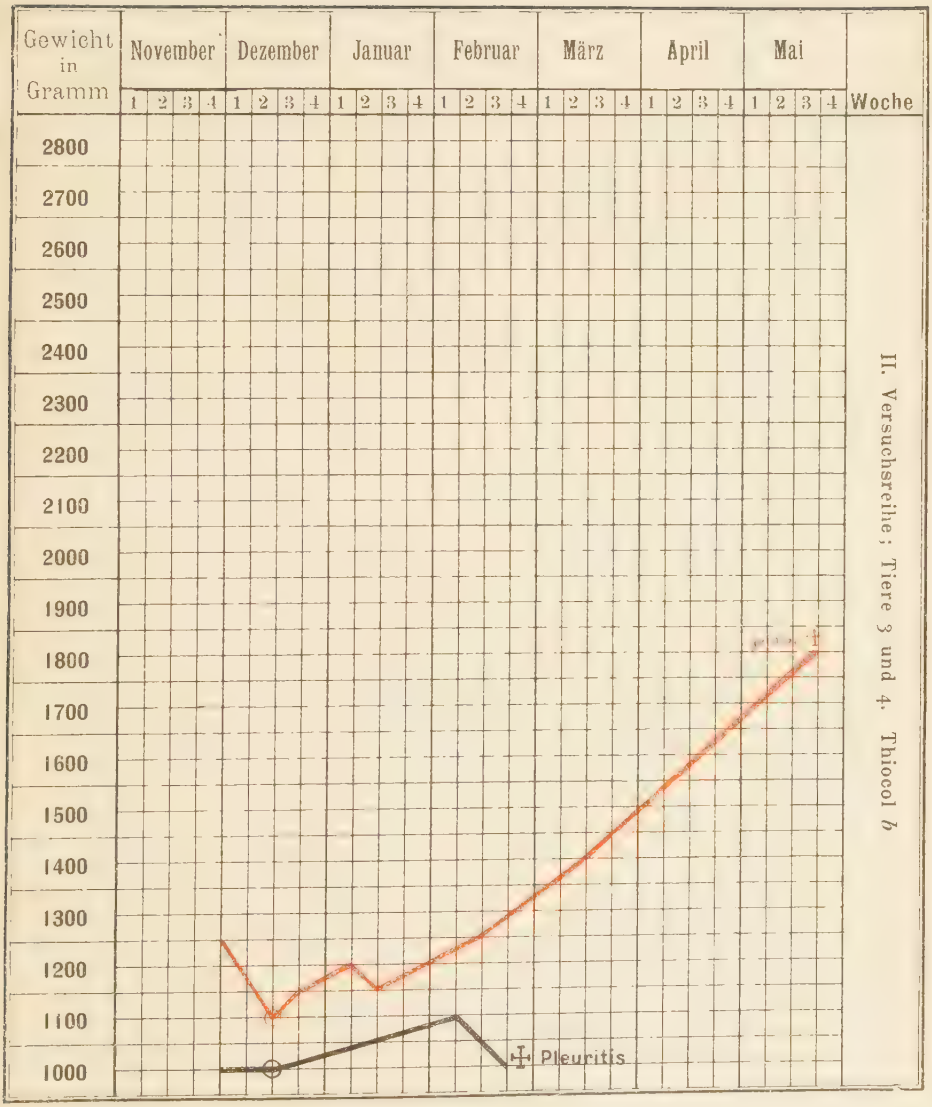
Das ungünstigste Resultat zeigte Duotal. Beide Versuchstiere zeigen eine Weiterentwicklung der Tuberkulose. Dagegen nahmen beide Tiere im Anfang bedeutend an Gewicht zu.

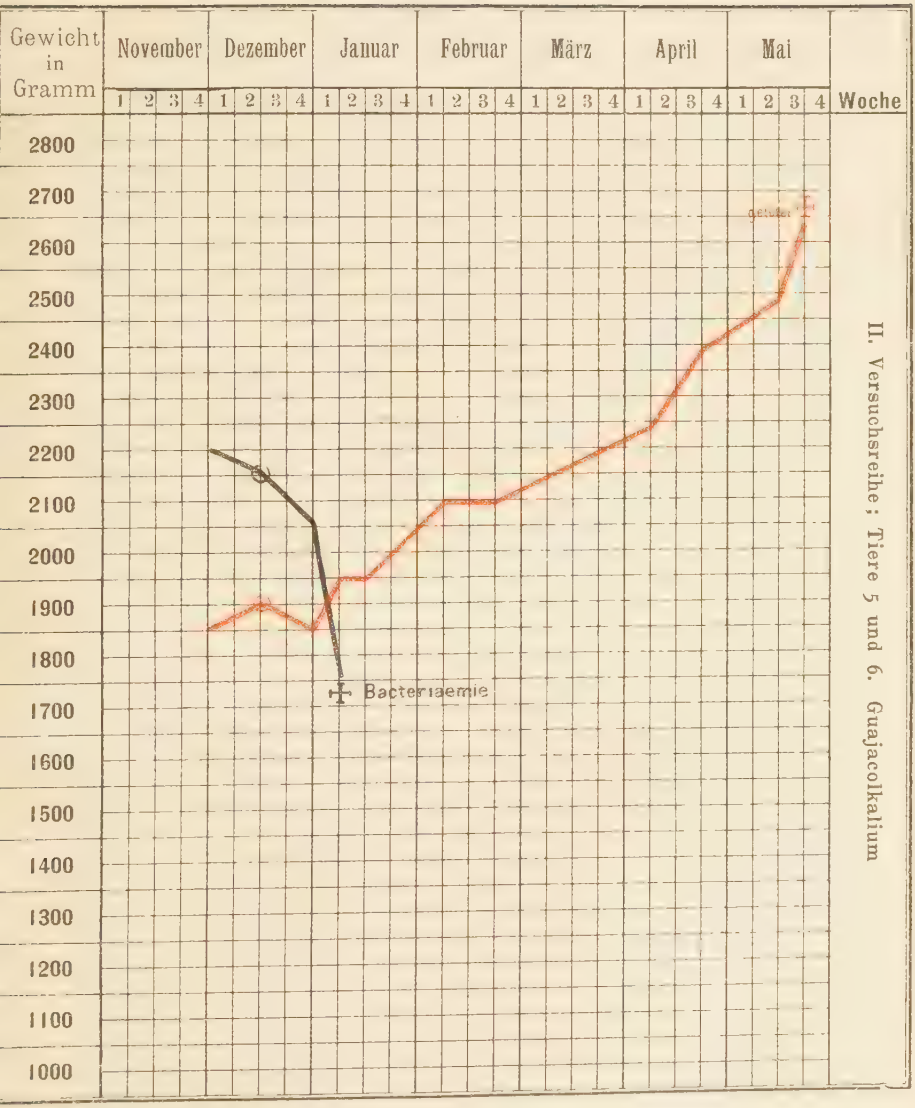
Gewichtskurven

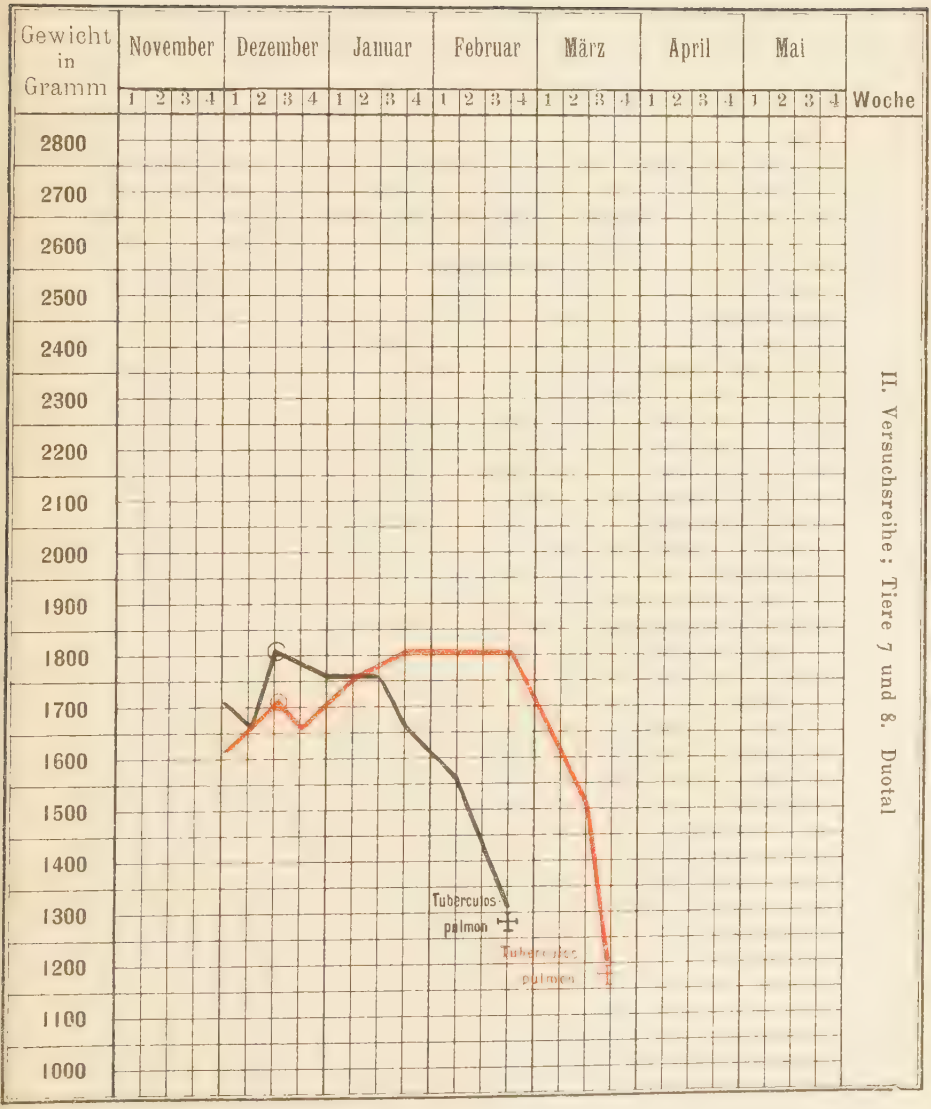
der

Tiere der zweiten Versuchsreihe.


Gewicht in Gramm
November
Dezember
Januar
Februar
März
April
Mai
1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4
Woche
2800
2700
2600
2500
2400
2300
2200
2100
2000
1900
1800
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
Speichelfluss
II. Versuchsreihe; Tiere 1 und 2. Thiocol a


Gewicht in Gramm
November
Dezember
Januar
Februar
März
April
Mai
1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4
Woche
2800
2700
2600
2500
2400
2300
2200
2100
2000
1900
1800
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
Pleuritis
II. Versuchsreihe; Tiere 3 und 4. Thiocol b


Gewicht in Gramm
November
Dezember
Januar
Februar
März
April
Mai
1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4
Woche
2800
2700
2600
2500
2400
2300
2200
2100
2000
1900
1800
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
Bacteriaemie
II. Versuchsreihe; Tiere 5 und 6. Guajacolkalium



II. Versuchsreihe; Tiere 7 und 8. Duotal

III. Versuchsreihe.

Die Tiere der dritten Versuchsreihe wurden keiner Vorbehandlung unterworfen, sondern erst von dem Tage der Infektion an behandelt.

Mit Thiocol *a* behandelt.

Tier 1. Tuberkulös gemacht am 2. November. Gewicht 1,600 kg. In den ersten vierzehn Tagen der Behandlung Zunahme um 180 gr. Bulbus vorgetrieben. Hypopyon. Am 18. Januar wird das Tier von einem andern gebissen; es geht infolgedessen am 5. Februar zu Grunde. Sektion: Um die Einstichstelle in der Cornea hat sich ein kleiner Eiterherd gebildet; die innern Organe normal. Die mikroskopische Untersuchung des Eiters aus dem Auge lässt nicht mit Bestimmtheit Tuberkelbacillen erkennen. Es wird mit diesem Eiter ein Meerschweinchen intraperitoneal geimpft. Das Tier zeigt nach sechswöchiger Beobachtung eine Schwellung der Inguinaldrüsen. Bei der mikroskopischen Untersuchung der Drüsen werden zahlreiche Tuberkelbacillen nachgewiesen.

Tier 2. Gewicht 1,780 kg. Geimpft und behandelt am 2. November. Starke Gewichtszunahme in den ersten vierzehn Tagen um 200 gr. Der Bulbus nur wenig

aufgetrieben, aber ausgebreitetes Hypopyon. Fieber nicht vorhanden. Das Gewicht steigt in der Folge bis auf 2,020 kg. Mitte Januar erkrankt das Tier an „Speichelfluss". Starkes Fieber. Appetitmangel; Exitus am 1. Februar. Sektion ergiebt, wie bei den andern an derselben Krankheit zu Grunde gegangenen Tieren, nichts anormales. Innere Organe gesund. Iris vereitert. In dem Eiter sind weder durch die mikroskopische Untersuchung, noch durch das zu Hilfe genommene Tierexperiment Tuberkelbacillen nachweisbar.

Mit Thiocol *b* behandelt.

Tier 3. Tuberkulös gemacht am 2. November. Gewicht 1,900 kg. Gewichtszunahme innerhalb sechs Wochen nur 60 gr. Nach drei Wochen Coniunctivitis mit Bildung von stecknadelkopfgrossen Abscessen in den beiden obern Quadranten, ausserdem eine ziemlich ausgesprochene Eiterung in der ganzen Ausdehnung der vordern Kanten. Am 24. Februar Exitus, hervorgerufen durch Erstickung bei Einführung des Katheters in den Magen. Sektion: Innere Organe normal, Iristuberkulose. Im Eiter des Auges zahlreiche Tuberkelbacillen.

Tier 4. Gewicht 1,850 kg. Am 2. November tuberkulös gemacht. Am 10. November Coniunctivitis und Auftreibung des Bulbus bemerkbar. Gewichtszunahme innerhalb sechs Wochen nur 80 gr, um nach kurzer Zeit allmählich bis auf 1,650 kg zu fallen. Am 20. Januar Perforation. Am 12. Februar Fieber, gesträubtes Haar, wenig Appetit, am 15. Februar Exitus.

Sektion: Pneumonie, in der Lunge zahlreiche graue körnige Knötchen: Leber, Milz normal. Tuberkulose der Iris. Im Eiter des Auges werden zahlreiche Tuberkelbacillen nachgewiesen. Dagegen gelingt es nicht absolut sicher, in den Knötchen der Lunge Tuberkelbacillen nachzuweisen. Es werden daher einige dieser Lungenpartikel einem Meerschweinchen subfascial eingeführt. Nach dreiwöchentlicher Beobachtung Knoten in der Inguinalbeuge. Tier stirbt nach sechs Wochen. Sektion: Verkäste Lymphdrüsen, Leber und Milz mit grauen Knötchen durchsetzt. In diesen Organen werden zahlreiche Tuberkelbacillen mikroskopisch nachgewiesen.

Mit Guajacolkalium behandelt.

Tier 5. Geimpft und behandelt vom 2. November an. Gewicht 1,900 kg. In den ersten vier Wochen Zunahme um 120 gr. Bulbus stark aufgetrieben. Am 8. Januar Perforation der Cornea. Gegen Ende des vierten Behandlungsmonats tritt Appetitmangel ein. Häufig Fieber. Am 16. März Exitus. Sektion ergiebt eitrige Pleuritis. In der Peritoneal- und Pleurahöhle trübe, eitrige Flüssigkeit. Rechter Lungenflügel total vereitert. Im linken zahlreiche eitrige Herde. Tuberkulose der Iris. Mikroskopisch werden in Lunge und Auge zahlreiche Tuberkelbacillen nachgewiesen.

Tier 6. Geimpft und behandelt vom 2. November an. Gewicht 1,550 kg. Dasselbe erhöht sich in der siebenmonatlichen Behandlung um 600 gr. Auftreibung des Bulbus, Hypopyon. Das Tier wird am 26. Mai getötet. Sektion zeigt in der Lunge zwei grössere

Indurationen mit eitrigem Inhalt. Die andern innern Organe gesund. Tuberkulose der Iris. In Lunge und Auge werden zahlreiche Tuberkelbacillen nachgewiesen.

Mit Duotal behandelt.

Tier 7. Gewicht 1,770 kg. Vom 2. November an behandelt und tuberkulös gemacht. Das Tier nimmt in der ersten Zeit um 100 gr. zu. Bulbus stark aufgetrieben, Coniunctiva mit kleinen eitrigen Herden besetzt. Es tritt keine Steigerung des Gewichtes ein. Vom 10. März an Appetitmangel, Gewichtsabnahme und häufiges Fieber. Vom 18. März rapide Gewichtsabnahme, gesträubtes Haar; Exitus am 22. März. Sektion ergiebt Tuberkulose der Lungen und Iris. In der Lunge zahlreiche und ausgebreitete Tuberkel. Mikroskopisch werden in Lunge und Auge zahlreiche Tuberkelbacillen nachgewiesen.

Tier 8. Behandelt und tuberkulös gemacht am 2. November. Gewicht 1,700 kg. Die ersten vier Wochen keine Gewichtszunahme. Dann geringe Zunahme. Am 10. Januar wird das Tier gebissen. Es findet eine Infektion statt, an der das Tier nach dreimonatlicher Behandlung eingeht. Sektion ergiebt starke Eiterungen an der Bauchfellwand; Lunge mit kleinen, staubfarbigen Knötchen besetzt, ebenso die Coniunctiva. Tuberkulose der Iris. Die mikroskopische Untersuchung zeigt im Eiter zahlreiche Staphylococcen, im Auge und der Lunge Tuberkelbacillen.

Kontrolltier. Geimpft am 4. November. Gewicht 1,850 kg. In der ersten Zeit eine Gewichtszunahme

um 100 gr. Bulbus stark vorgetrieben, Hypopyon. Von Januar an stetige langsame Gewichtszunahme; vom 1. April an Appetitmangel, häufiges Fieber; am 12. April Exitus. Sektion ergiebt eitrige Pleuritis, Iristuberkulose. In Pleura- und Peritonealhöhle viel Exsudat. In der Lunge einige verdächtige Herde. Mikroskopisch werden in Lunge und Auge Tuberkelbacillen gefunden.

Im Vergleich zur zweiten Versuchsreihe sieht man eine Vermehrung der Fälle, bei denen ein Vorschreiten der Tuberkulose beobachtet wurde. Das günstigste Resultat zeigt wiederum auch in dieser Versuchsreihe Thiocol *a*. Bei Versuchstier Nr. 2 konnten selbst am Infektionsherde keine Tuberkelbacillen konstatiert werden, und muss das Tier in dieser Beziehung als geheilt betrachtet werden; dagegen zeigte das andere mit Thiocol *a* behandelte Tier noch an der Infektionsstelle Tuberkelbacillen. Wie bei der ersten und zweiten Versuchsreihe, konnte bei den mit diesem Präparate behandelten Tieren wiederum eine verhältnismässig grosse Gewichtszunahme konstatiert werden.

Bei Thiocol *b* ist bei einem Versuchstier eine Weiterentwicklung der Tuberkulose zu konstatieren gewesen, während bei dem andern Tiere die Krankheit auf den Infektionsherd beschränkt blieb.

Die mit Guajacolkalium und Duotal behandelten Tiere zeigten alle vier eine Weiterentwicklung der Krankheit. Die Gewichtszunahme der mit den drei letzten Präparaten gefütterten Tiere war im Vergleich zu Thiocol *a* minimal.

Tabelle über die mikroskopischen Befunde der III. Versuchsreihe.

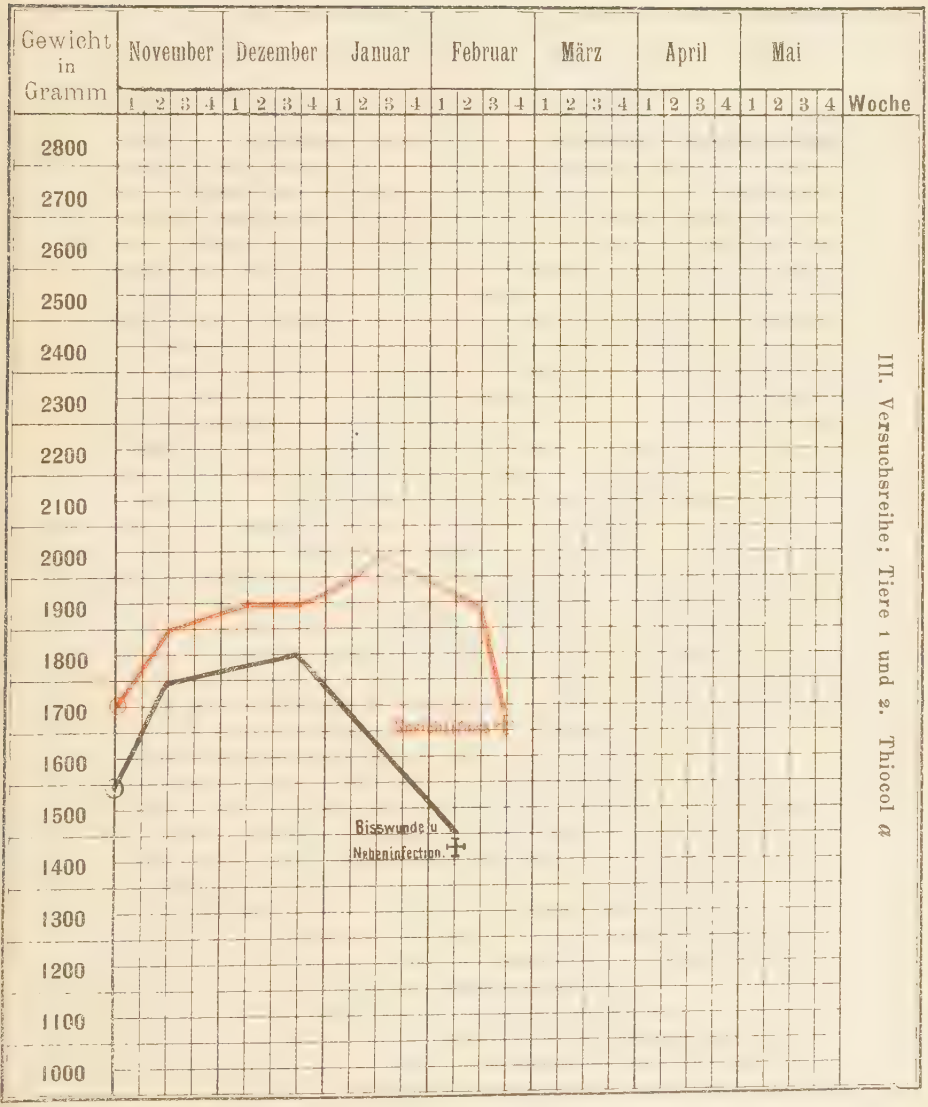
Behandelt mit	Thiocol *a*		Thiocol *b*		Guajacol-kalium		Ductal		
Auge	+	o	+	+	+	+	+	+	+
Innere Organe	o	o	+	o	+	+	+	+	+
Versuchstier Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	Kontrolltier

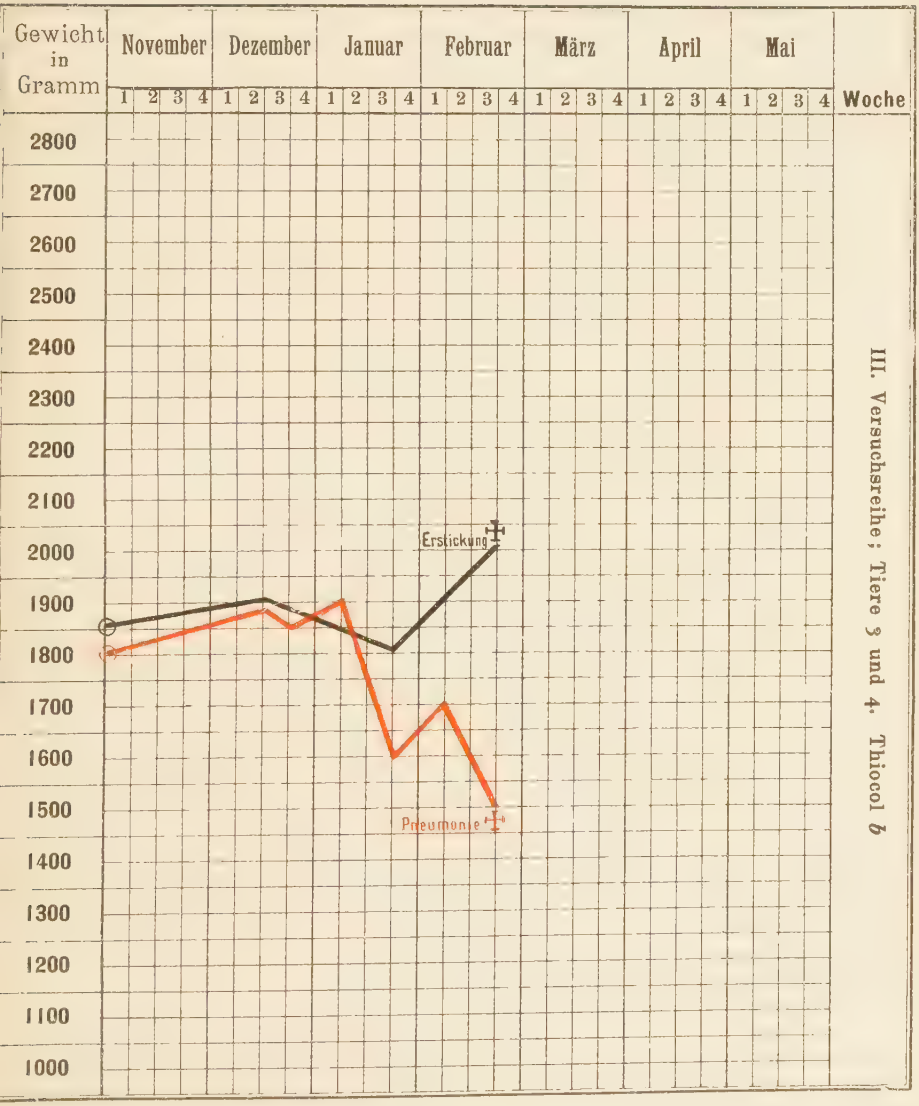
o keine T.-B., + T.-B. gefunden.

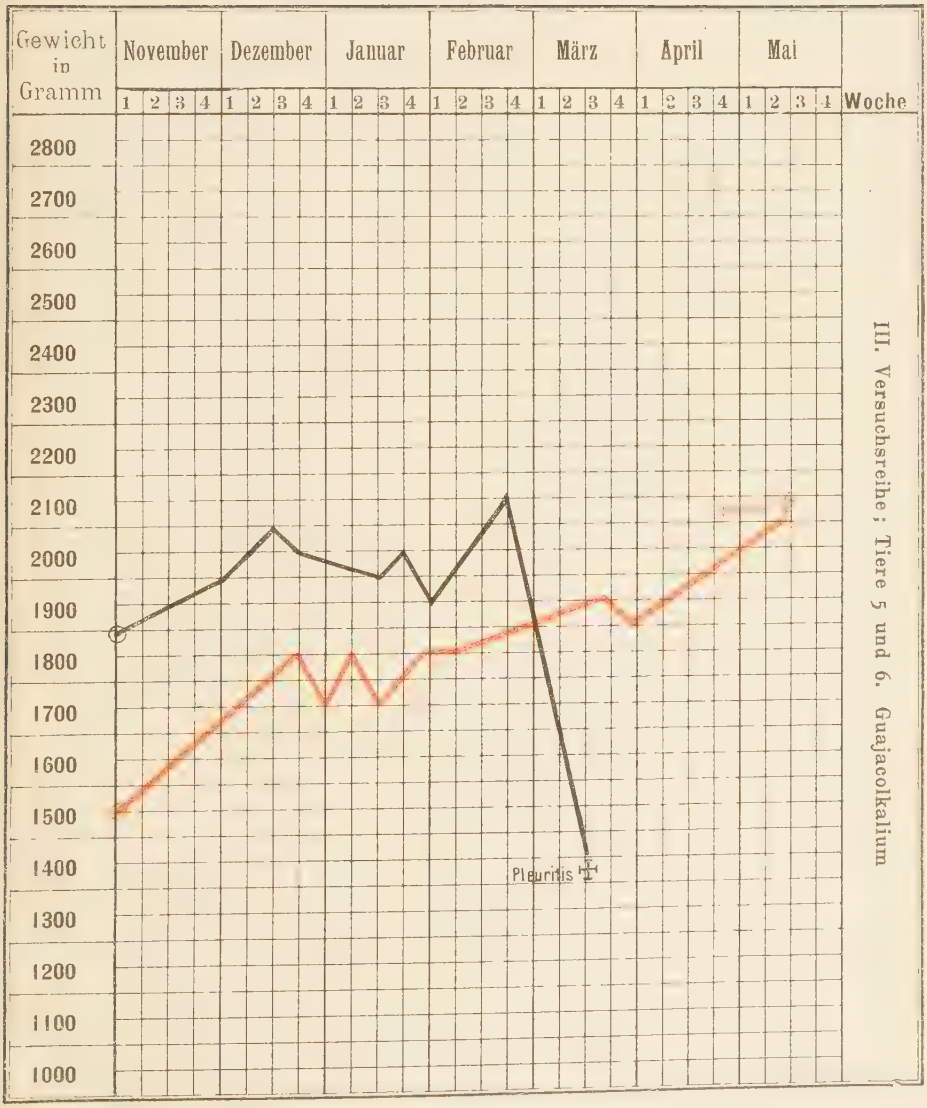
Gewichtskurven

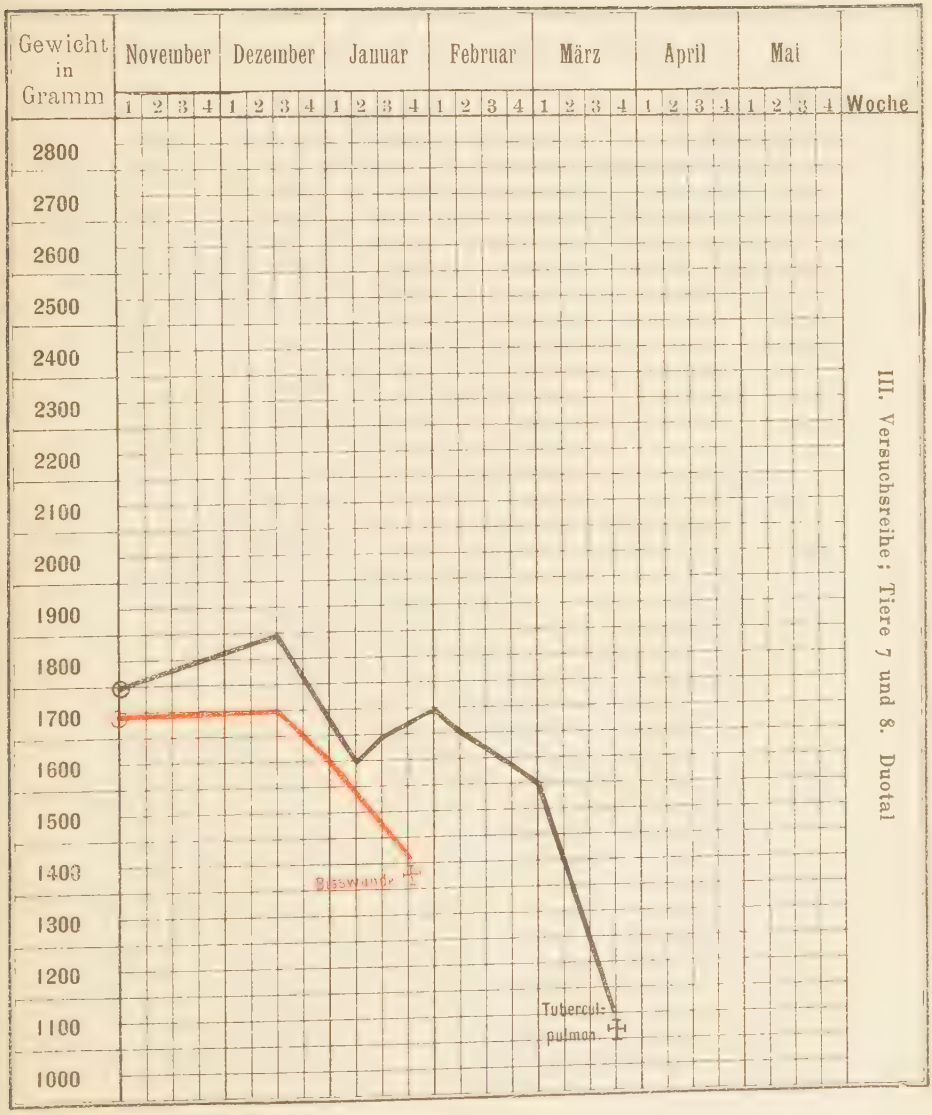
der

Tiere der dritten Versuchsreihe.


Gewicht in Gramm
November
Dezember
Januar
Februar
März
April
Mai
1 2 3 4
Woche
2800
2700
2600
2500
2400
2300
2200
2100
2000
1900
1800
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
Bisswunde u. Nebeninfection.
III. Versuchsreihe; Tiere 1 und 2. Thiocol a


Gewicht in Gramm
November
Dezember
Januar
Februar
März
April
Mai
1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4
Woche
2800
2700
2600
2500
2400
2300
2200
2100
2000
1900
1800
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
Erstickung
Pneumonie
III. Versuchsreihe; Tiere 3 und 4. Thiocol b


Gewicht in Gramm
November
Dezember
Januar
Februar
März
April
Mai
1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4
Woche
2800
2700
2600
2500
2400
2300
2200
2100
2000
1900
1800
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
Pleuritis
III. Versuchsreihe; Tiere 5 und 6. Guajacolkalium


Gewicht in Gramm
November
Dezember
Januar
Februar
März
April
Mai
1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4
Woche
2800
2700
2600
2500
2400
2300
2200
2100
2000
1900
1800
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
Tuberculi-
pulmon.
III. Versuchsreihe; Tiere 7 und 8. Duotal

IV. Versuchsreihe.

Die Tiere der vierten und letzten Versuchsreihe wurden erst vier Wochen nach der intraocularen Infektion mit den Guajacolpräparaten behandelt.

Mit Thiocol *a* behandelt.

Tier 1. Geimpft am 2. November; behandelt vom 2. Dezember an. Anfangsgewicht 2,300 kg. Abnahme vom 2. November bis 2. Dezember 50 gr. Auftreibung des Bulbus, Iris getrübt. Nach vierzehntägiger Behandlung mit Thiocol *a* Zunahme um 100 gr. Vom 18. Januar an Fieber und starke Abmagerung. Exitus am 24. Januar. Sektion: Hypostatische Pneumonie. Die Ränder der Lungenlappen sind schwarz. In der Lunge einige verdächtige Knötchen, die mikroskopische Untersuchung lässt darin keine Tuberkelbacillen finden. Zur Kontrolle werden einem Meerschweinchen mit Knötchen besetzte Lungenpartikel subfascial eingeführt. Das Tier ist auch nach viermonatlicher Beobachtung vollkommen gesund. Die andern innern Organe normal. Mikroskopische Präparate aus der Iris zeigen wenige, nur teilweise färbbare Tuberkelbacillen.

Tier 2. Anfangsgewicht 2,650 kg. In den ersten vier Wochen Abnahme um 170 gr, nach vierzehn-

tägiger Behandlung mit Thiocol *a* Zunahme um 100 gr. Dieses Gewicht wird während der sechsmonatlichen Behandlung nicht wesentlich nach oben hin verändert. Bulbus wird nicht vorgetrieben, sondern sinkt ein. Bildung eines Hypopyon. Fieber nicht beobachtet. Das Tier befindet sich bis zum 25. Mai, an welchem Tage es getötet wurde, dauernd wohl. Sektion ergiebt in den innern Organen nichts anormales. Im Auge ein kleiner Eiterherd; in demselben werden nur wenige, nur teilweise färbbare Tuberkelbacillen gefunden.

Mit Thiocol *b* behandelt.

Tier 3. Gewicht 2,150 gr. Vom 2. Dezember an behandelt. Gewichtsabnahme 100 gr in dieser Zeit. Bulbus vorgetrieben. Hypopyon. Stetige Gewichtsabnahme bis auf 1,050 kg. Häufig Fieber. Exitus am 23. März. Sektion ergiebt als Todesursache Pneumonie. In der Lunge und den andern innern Organen sind Tuberkelbacillen mikroskopisch nicht nachweisbar. Iris vereitert; zahlreiche Tuberkelbacillen.

Tier 4. Gewicht 2,300 kg. Vom 2. November bis 2. Dezember eine kleine Gewichtsabnahme. In der ersten Zeit der Behandlung Abnahme um 100 gr, dann allmähliche Steigerung. In der letzten Zeit wurde die Verfütterung mit Thiocol circa vierzehn Tage eingestellt, worauf das Gewicht rapid zunahm um 250 gr. Der Bulbus ist stark vorgetrieben, Hypopyon. Das Tier ist dauernd wohl und wird am 26. Mai getötet. Sektion ergiebt nichts anormales in den innern Organen. Tuberkulose der Iris. Mikroskopisch werden im Auge zahlreiche Tuberkelbacillen aufgefunden.

Mit Guajacolkalium behandelt.

Tier 5. Am 2. November tuberkulös gemacht, vom 2. Dezember an behandelt. In dieser Zeit Gewichtszunahme um 80 gr. Bulbus wird vorgetrieben, Bildung eines Hypopyon. Von Mitte Januar fortgesetzte Gewichtsabnahme und häufig Fieber. Exitus am 8. Februar. Sektion: Lunge zahlreiche Tuberkel, Iristuberkulose. Coniunctiva mit zahlreichen Eiterherden besetzt Mikroskopisch werden in Lunge und Iris zahlreiche Tuberkelbacillen nachgewiesen.

Tier 6. Gewicht 1,870 kg: Geimpft am 2. November; behandelt vom 2. Dezember an. Der Bulbus nicht aufgetrieben, aber vollständige Vereiterung des Auges. Bis zum 25. Januar verändert sich das Gewicht mit ganz geringen Schwankungen nicht. Von dieser Zeit ab allmähliche Abnahme. Vom 28. Januar an häufig Fieber. Exitus am 1. Februar. Die Sektion ergiebt in den innern Organen nichts anormales. Iristuberkulose. Es werden im Auge zahlreiche Tuberkelbacillen nachgewiesen.

Mit Duotal behandelt.

Tier 7. Tuberkulös gemacht am 2. November, behandelt vom 2. Dezember an. Gewicht 2.300 kg. Bulbus nach kurzer Zeit aufgetrieben. Iris getrübt. Hypopyon. Das Tier nimmt vom Tage der Behandlung an allmählich ab. Am 1. Februar stellt sich Durchfall und Fieber ein. Exitus am 10. Februar. Sektion ergiebt ausgebreitete Tuberkulose der Lungen und der Iris.

Die untern Teile der Lunge sind verkäst, im linken Oberlappen ein bohnengrosser Abscess. Mikroskopisch werden in Lunge und Auge zahlreiche Tuberkelbacillen nachgewiesen.

Tier 8. Tuberkulös gemacht am 2. November; behandelt vom 2. Dezember an. Gewicht 1,780 kg. Das infizierte Auge vereitert allmählich. Das Tier ist sonst wohl und nimmt stetig an Gewicht zu. Es wird am 24. Mai getötet. Gewicht 2,500 kg. Sektion ergiebt Iristuberkulose, Induratio der Lunge. Es sind mehrere grössere, über das Gewebe herausragende, dunklergefärbte Partien sichtbar. Im Innern Eiterherde. Mikroskopisch werden in Lunge und Auge zahlreiche Tuberkelbacillen nachgewiesen.

Tabelle über die mikroskopischen Befunde der IV. Versuchsreihe.

Behandelt mit	Thiocol *a*		Thiocol *b*		Guajacol-kalium		Duotal		
Auge	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Innere Organe	o	o	o	o	+	o	+	+	+
Versuchstier Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	Kontrolltier

o keine T.-B., + T.-B. gefunden.

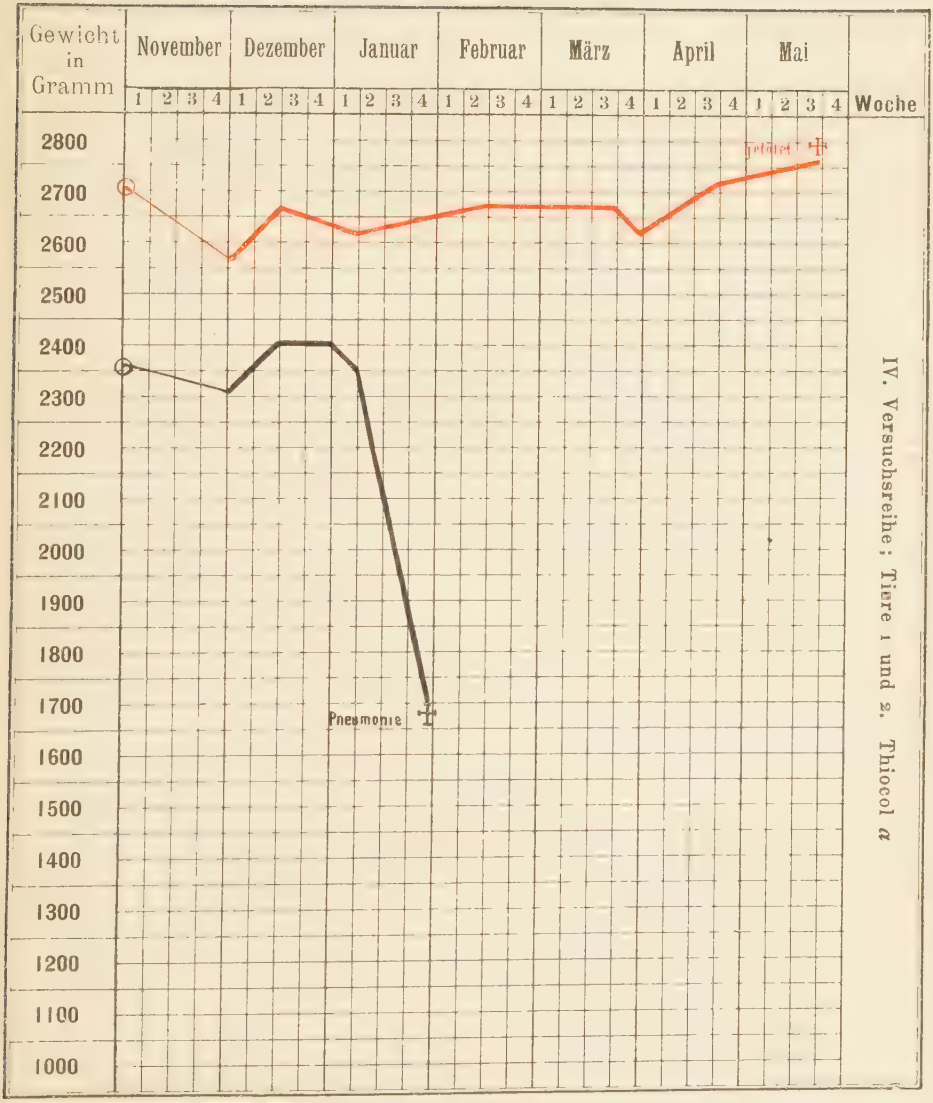
Eine Betrachtung der Ergebnisse dieser Versuchsreihe im Vergleich zu der vorigen zeigt eine Herabminderung der Fälle, in denen die Tuberkulose ein Fortschreiten auf innere Organe aufweist. Das un-

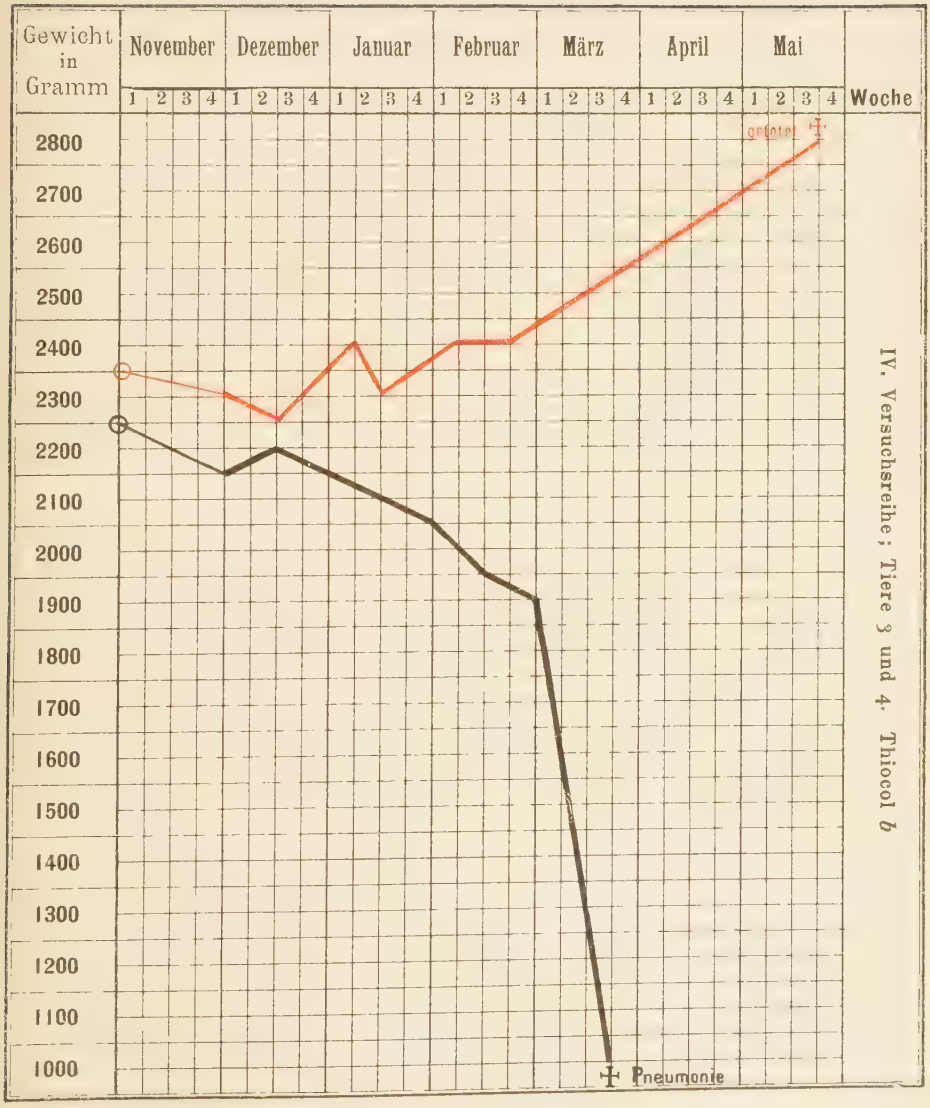
günstigste Resultat hat wiederum Duotal zu verzeichnen, während bei den mit dem Kaliumsalz behandelten Tieren nur eine Lungentuberkulose konstatiert wurde. Die mit Guajacolkalium behandelten Tiere zeigen dagegen eine bedeutend geringere Gewichtszunahme als das Duotal, und stimmt diese Versuchsreihe mit den übrigen in dieser Beziehung überein. Bei Thiocol *a* und *b* ist diesmal keine Heilung zu verzeichnen, da bei allen mit diesen Salzen behandelten Versuchstieren an der Infektionsstelle, — wenn auch wenige — Tuberkelbacillen konstatiert werden konnten. Dagegen fiel auch wiederum die Thatsache auf, dass Thiocol *a* eine bedeutendere Gewichtszunahme als Thiocol *b* hervorruft.

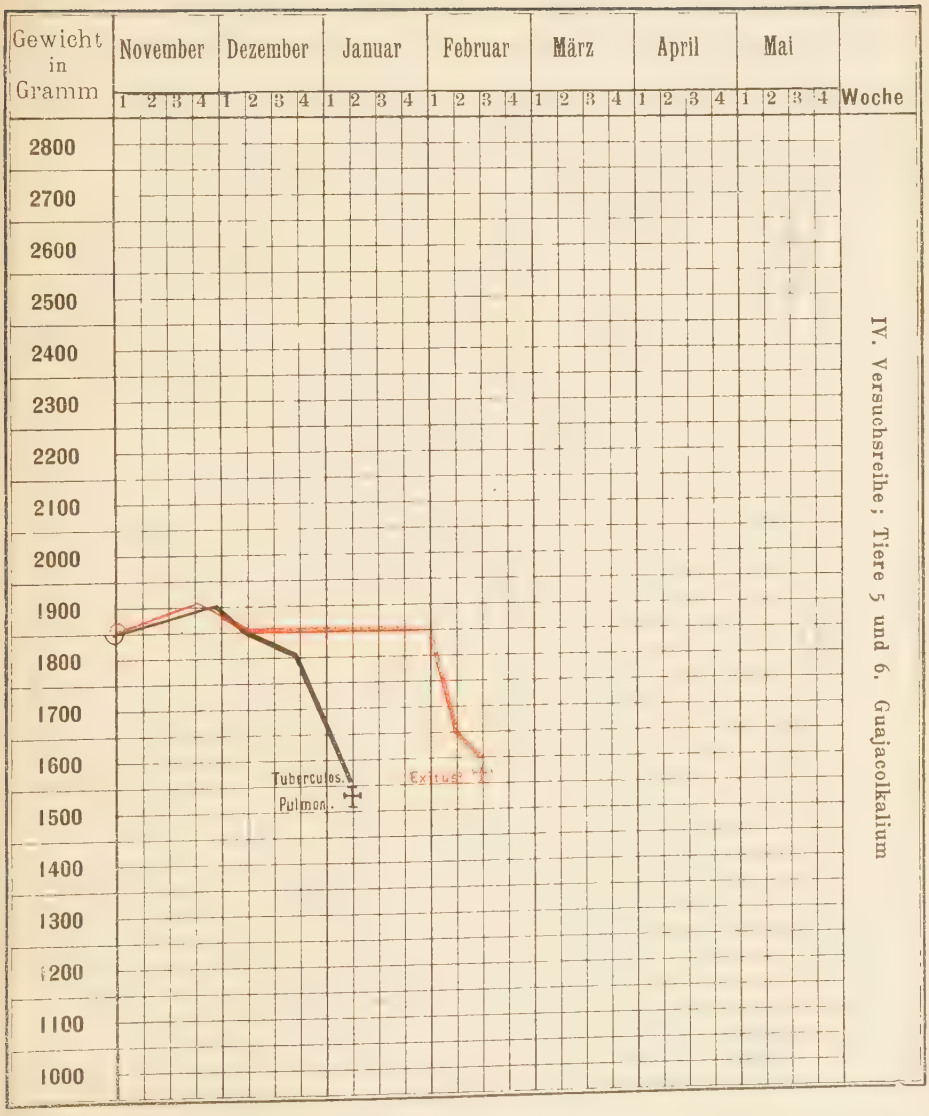
Gewichtskurven

der

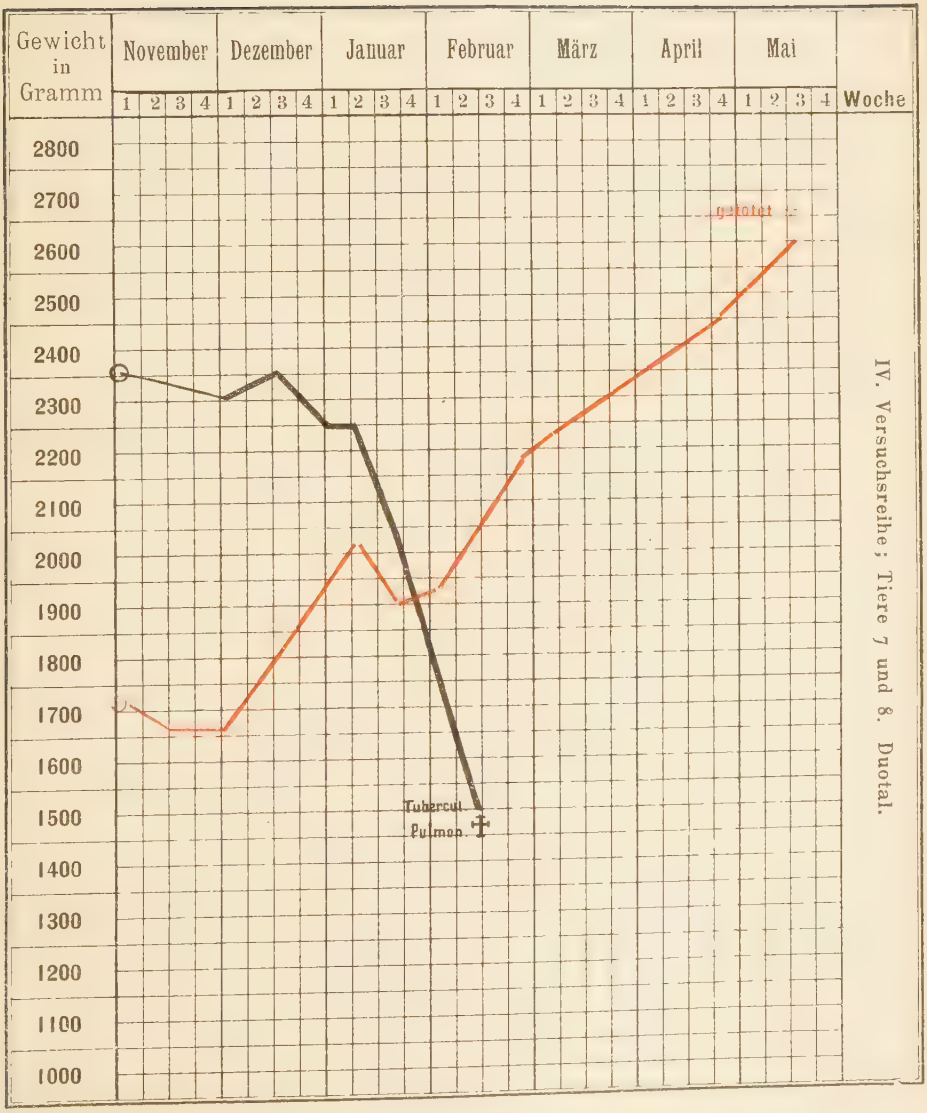
Tiere der vierten Versuchsreihe.


Gewicht in Gramm
November
Dezember
Januar
Februar
März
April
Mai
1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4
Woche
2800
2700
2600
2500
2400
2300
2200
2100
2000
1900
1800
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
Pneumonie
IV. Versuchsreihe; Tiere 1 und 2. Thiocol a


Gewicht in Gramm
November
Dezember
Januar
Februar
März
April
Mai
1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4
Woche
2800
2700
2600
2500
2400
2300
2200
2100
2000
1900
1800
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
getötet
Pneumonie
IV. Versuchsreihe; Tiere 3 und 4. Thiocol b



IV. Versuchsreihe; Tiere 5 und 6. Guajacolkalium


Gewicht in Gramm
November
Dezember
Januar
Februar
März
April
Mai
1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4
Woche
2800
2700
2600
2500
2400
2300
2200
2100
2000
1900
1800
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
getötet
Tubercul. Pulmon.
IV. Versuchsreihe; Tiere 7 und 8. Duotal.

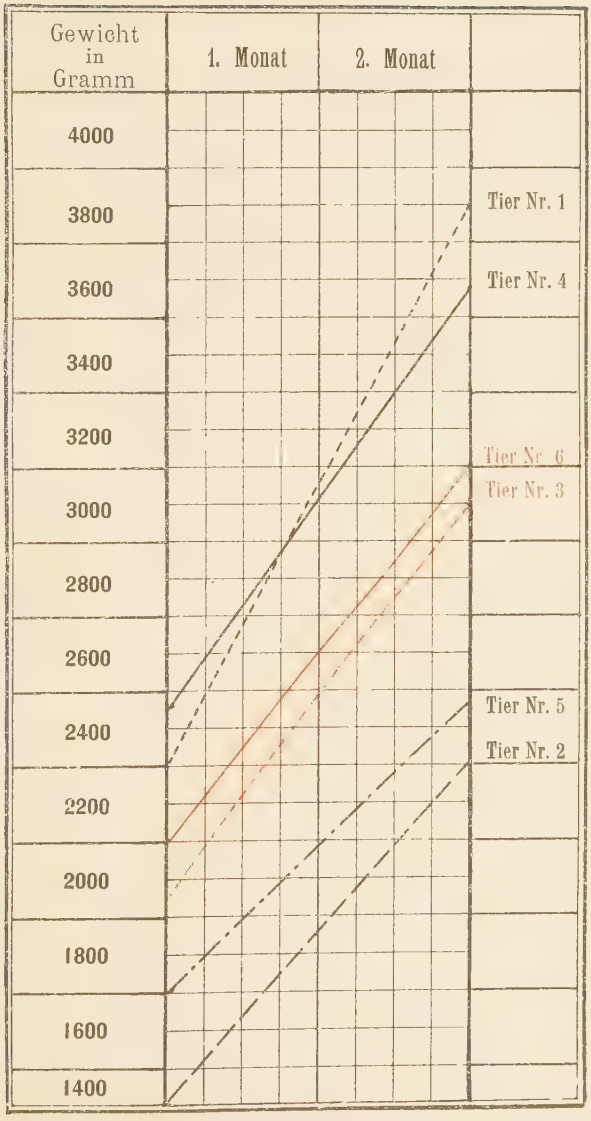
Gewichtskurven

zu den

Tierversuchen mit Thiocol *a*

von

Prof. JAQUET.


Gewicht in Gramm
1. Monat
2. Monat
4000
3800
3600
3400
3200
3000
2800
2600
2400
2200
2000
1800
1600
1400
Tier Nr. 1
Tier Nr. 4
Tier Nr. 6
Tier Nr. 3
Tier Nr. 5
Tier Nr. 2

Vergleicht man zum Schluss die Resultate aller vier Versuchsreihen miteinander, um Vorzüge des einen Präparates vor dem andern in betreff Wirksamkeit gegen Tuberkulose zu finden, so wird uns folgende Tabelle einigen Aufschluss geben.

	Heilung	Krankheit auf den Infektionsherd beschränkt	Übertragung auf andere Organe
Thiocol *a*	2	6	0
Thiocol *b*	0	6	2
Guajacolkal.	0	3	5
Duotal	0	2	6

Mit Thiocol *a* wurden in den bekannten Modifikationen acht Tiere behandelt; davon ging keines an Tuberkulose zu Grunde, bei keinem konnte ein Weiterschreiten der Tuberkulose vom Infektionsherd auf andere Organe beobachtet werden: bei zwei Tieren waren sogar Tuberkelbacillen selbst am Infektionsherd nicht mehr nachzuweisen.

Von den mit Thiocol *b* behandelten acht Tieren zeigten zwei eine ausgesprochene Lungentuberkulose; bei den übrigen sechs Tieren blieb die Krankheit auf den Infektionsherd beschränkt.

Guajacolkalium hat von acht Fällen fünf weiter vorgeschrittene Tuberkulosen und Duotal sogar deren sechs.

Verfolgt man die Sektionsberichte der mit Thiocol *a* behandelten Tiere genauer, so fällt eine noch sehr hervorragende Eigenschaft desselben vor den übrigen Präparaten auf. Es beeinflusst nämlich den Ernährungszustand in ganz vorzüglicher Weise. Keines der übrigen Guajacolsalze bringt bei den Versuchstieren eine so gleichmässige und starke Gewichtserhöhung hervor wie Thiocol *a*. Zu einem Vergleich in dieser Beziehung eignen sich am besten die erste und zweite Versuchsreihe, da in diesen die Tiere durch vierzehn Tage hindurch mit den Präparaten vorbehandelt wurden. Bei den vier mit Thiocol *a* gefütterten Tieren findet in dieser Zeit eine verhältnismässig hohe Gewichtszunahme statt, im Minimum 80 gr, im Maximum 200 gr.

Thiocol *b* steht in dieser Beziehung dem ersteren bedeutend nach, da nur bei einem Tier eine Zunahme von 40 gr, bei dem zweiten gar keine Zunahme und bei den beiden andern eine Abnahme von 100 resp. 250 gr zu konstatieren war.

Guajacolkalium zeigte mit einer Ausnahme, wo das Gewicht konstant blieb, durchweg Gewichtsabnahme von 60 bis 100 gr; etwas besser ist es bei Duotal, welches eigentümlicher Weise in der ersten Woche Ab- und in der zweiten Woche Zunahme hervorrief.

Auch in den andern Versuchsreihen bleiben diese Verhältnisse im grossen und ganzen dieselben; Abweichungen finden meistens nur dann statt, wo die Infektion zu weit vorgeschritten ist.

* * *

Kurz zusammengefasst lassen sich die Resultate meiner Arbeit in folgender Weise präcisieren:

I. Thiocol *a* wirkte bei den Versuchen in vitro nicht baktericid und nur schwach wachstumshemmend in sehr starker Konzentration.

Bei den Tierversuchen hatte Thiocol *a* einen grossen Einfluss auf das Allgemeinbefinden, indem es in jedem einzelnen Falle eine fast plötzliche Erhöhung des Körpergewichts bei Verfütterung mit diesem Präparate zeigte.

Es übt, in den Organismus eingeführt, auch insofern einen günstigen Einfluss aus, als es manchmal als Specifikum gegen Tuberkulose wirkt, indem eine Verallgemeinerung von dem Infektionsherd aus verhindert wird und im Herde selbst die Tuberkelbacillen zu Grunde gehen.

II. Thiocol *b* zeigte bei den Versuchen in vitro dieselben schwach wachstumshemmenden Eigenschaften wie Thiocol *a*. Der Einfluss auf das Allgemeinbefinden ist wesentlich verschieden von dem der Orthoverbindung; es ruft nur geringe oder gar keine Gewichtserhöhungen hervor; doch wurden bei den verabreichten mässigen Dosen intensivere Störungen nicht beobachtet.

Der Einfluss auf die Tuberkelbacillen im tierischen Organismus ist wesentlich geringer als bei Thiocol *a*.

III. Guajacolkalium ist ein recht brauchbares Desinficiens für die bei meinen Versuchen zur Verwendung gelangten Bakterien, steht aber in seiner desinfizierenden Wirkung hinter dem reinen Guajacol zurück.

Auf das Allgemeinbefinden wirkt es eher schädigend wie nützend, und zeigt durch seine schwach ätzenden Eigenschaften seine Verwandtschaft zu Kreosot.

Seine Wirkung auf die Tuberkelbacillen im Organismus ist sehr gering.

IV. Duotal zeigte bei den Versuchen in vitro fast gar keine baktericiden Eigenschaften gegenüber den zur Verwendung gelangten Bakterien.

Es wirkt auf das Allgemeinbefinden günstig ein und ruft eine allmähliche Gewichtserhöhung bei den Versuchstieren hervor.

Dagegen setzte es, in den Organismus eingeführt, die Disposition für das Wachstum der Tuberkelbacillen nicht herunter und hatte in dieser Beziehung das ungünstigste Resultat von allen vier Salzen.